

JP00/4762
日本国特許庁
PATENT OFFICE
JAPANESE GOVERNMENT

14.07.00

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出願年月日

Date of Application:

1999年11月29日

出願番号

Application Number:

平成11年特許願第338617号

出願人

Applicant(s):

萬有製薬株式会社

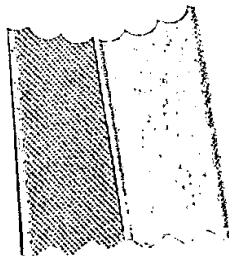
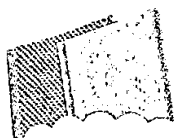
REC'D 04 SEP 2000

WIPO

PCT

PRIORITY DOCUMENT

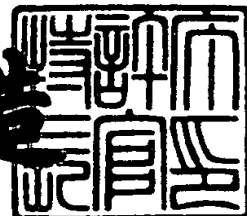
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH
RULE 17.1(a) OR (b)



2000年 8月18日

特許庁長官
Commissioner,
Patent Office

及川耕造



出証番号 出証特2000-3064548

【書類名】 特許願
 【整理番号】 9925
 【あて先】 特許庁長官 殿
 【国際特許分類】 C07D211/08
 【発明者】

【住所又は居所】 茨城県つくば市大久保 3 番地 萬有製薬株式会社 つくば研究所内

【氏名】 相良 由布

【発明者】

【住所又は居所】 茨城県つくば市大久保 3 番地 萬有製薬株式会社 つくば研究所内

【氏名】 内山 みなほ

【発明者】

【住所又は居所】 茨城県つくば市大久保 3 番地 萬有製薬株式会社 つくば研究所内

【氏名】 納谷 朗

【発明者】

【住所又は居所】 茨城県つくば市大久保 3 番地 萬有製薬株式会社 つくば研究所内

【氏名】 木村 敏史

【発明者】

【住所又は居所】 茨城県つくば市大久保 3 番地 萬有製薬株式会社 つくば研究所内

【氏名】 沼澤 智成

【発明者】

【住所又は居所】 茨城県つくば市大久保 3 番地 萬有製薬株式会社 つくば研究所内

【氏名】 藤川 徹

【発明者】

【住所又は居所】 茨城県つくば市大久保 3 番地 萬有製薬株式会社 つくば研究所内

【氏名】 大嶽 憲一

【発明者】

【住所又は居所】 茨城県つくば市大久保 3 番地 萬有製薬株式会社 つくば研究所内

【氏名】 野口 和志

【特許出願人】

【識別番号】 000005072

【住所又は居所】 東京都中央区日本橋本町 2 丁目 2 番 3 号

【氏名又は名称】 萬有製薬株式会社

【代表者】 長坂 健二郎

【電話番号】 03(3493)7505

【手数料の表示】

【予納台帳番号】 013077

【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

【物件名】 明細書 1

【物件名】 要約書 1

【プルーフの要否】 要

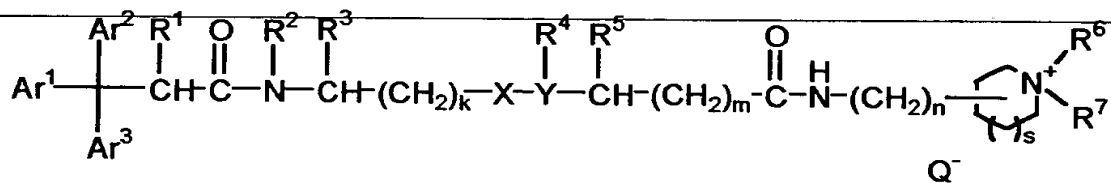
【書類名】 明細書

【発明の名称】 新規アミド誘導体

【特許請求の範囲】

【請求項 1】 一般式 [I]

【化 1】



[I]

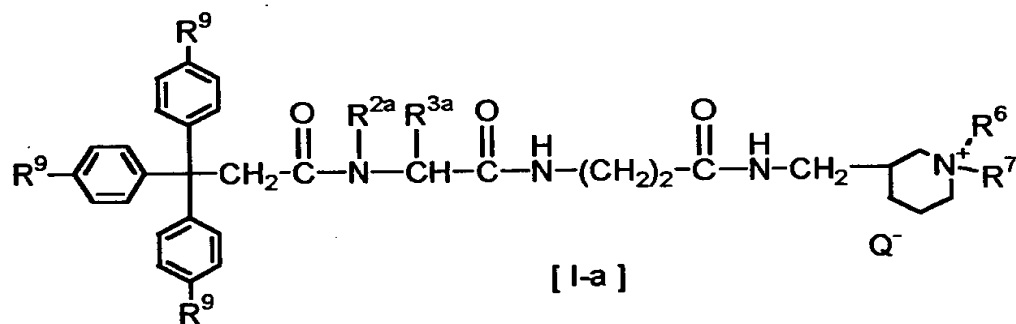
〔式中、 Ar^1 、 Ar^2 及び Ar^3 は、それぞれ独立して、ハロゲン原子、水酸基、低級アルキル基、低級アルケニル基、低級アルコキシ基、カルバモイル基、低級アルキルカルバモイル基及びジ低級アルキルカルバモイル基からなる群より選択される置換基を有していてもよいフェニル基を意味し； k は0又は1を意味し； m 、 n 及び s は、それぞれ独立して、0、1又は2を意味し； R^1 は水素原子、又は水酸基、アミノ基、カルバモイル基、低級アルキルカルバモイル基、ジ低級アルキルカルバモイル基及びイミダゾリル基からなる群より選択される置換基を有していてもよい低級アルキル基を意味し； R^2 、 R^3 、 R^4 及び R^5 は、それぞれ独立して、水素原子、若しくは水酸基、アミノ基、カルバモイル基、低級アルキルカルバモイル基、ジ低級アルキルカルバモイル基及びイミダゾリル基からなる群より選択される置換基を有していてもよい低級アルキル基を意味するか、又は R^2 及び R^3 、若しくは R^4 及び R^5 が一緒になって、それぞれ独立して、トリメチレン基、プロペニレン基、テトラメチレン基若しくは2-ブテニレン基であって、オキシ基、水酸基、アミノ基、低級アルコキシ基、低級アルカノイルオキシ基、低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基、（イミノ低級アルキル）アミノ基、低級アルカノイルアミノ基、低級アルコキシカルボニルアミノ基、（低級アルキルカルバモイル）アミノ基、低級アルキルスルホニルアミノ基、グアニジノ基、低級アルコキシカルボニル基、カルバモイル基、低級アルキルカルバモイル基、ジ低級アルキルカルバモイル基、イミダゾリル基及び R^8 で表される基からなる群より選択される置換基を有していてもよい基を意味し； R^6 及び

R^7 は、それぞれ独立して、炭素数 1 ないし 10 のアルキル基、低級アルケニル基、シクロアルキル基、シクロアルキル低級アルキル基、シクロアルケニル低級アルキル基又はアラルキル基を意味するか、又は R^6 及び R^7 が一緒になって、トリメチレン基、テトラメチレン基、2-ブテニレン基、ペンタメチレン基、3-オキサペンタメチレン基若しくは 2, 3-エポキシテトラメチレン基であって、~~オキソ基、水酸基、低級アルキル基及び低級アルコキシ基からなる群より選択される置換基を有していてもよい基を意味し~~； R^8 は水酸基、アミノ基、カルバモイル基、低級アルキルカルバモイル基、ジ低級アルキルカルバモイル基、低級アルコキシカルボニル基及びイミダゾリル基からなる群より選択される置換基を有していてもよい低級アルキル基を意味し；Xはカルボニル基又はメチレン基を意味し；Yは窒素原子又はメチン基を意味し； Q^- は陰イオンを意味する] で表される化合物。

【請求項 2】 Ar^1 、 Ar^2 及び Ar^3 が、それぞれ独立して、ハロゲン原子又は低級アルキル基で置換されていてもよいフェニル基であり、n 及び s が 1 であり、かつ R^1 が水素原子である請求項 1 記載の化合物。

【請求項 3】一般式 [I-a]

【化 2】

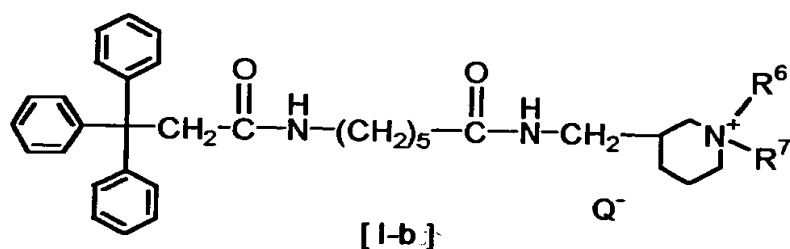


[式中、 R^{2a} 及び R^{3a} は、それぞれ独立して、水素原子、又は水酸基、アミノ基、カルバモイル基、低級アルキルカルバモイル基、ジ低級アルキルカルバモイル基及びイミダゾリル基からなる群より選択される置換基を有していてもよい低級アルキル基を意味し； R^6 及び R^7 は、それぞれ独立して、炭素数 1 ないし 10 のアルキル基、低級アルケニル基、シクロアルキル基、シクロアルキル低級アルキル基、シクロアルケニル低級アルキル基又はアラルキル基を意味するか、又は R

⁶及び⁷が一緒になって、トリメチレン基、テトラメチレン基、2-ブテニレン基、ペンタメチレン基、3-オキサペンタメチレン基若しくは2,3-エポキシテトラメチレン基であって、オキソ基、水酸基、低級アルキル基及び低級アルコキシ基からなる群より選択される置換基を有していてもよい基を意味し；⁹は水素原子、ハロゲン原子又は低級アルキル基を意味し； Q^- は陰イオンを意味する]で表される化合物である請求項2記載の化合物。

【請求項4】一般式 [I-b]

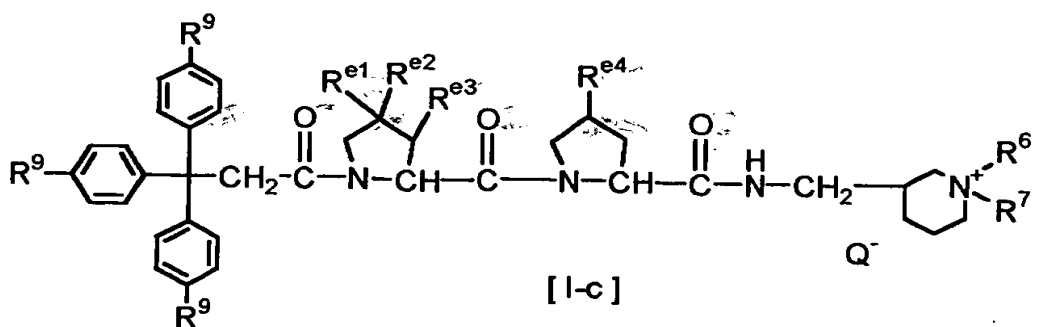
【化3】



〔式中、⁶及び⁷は、それぞれ独立して、炭素数1ないし10のアルキル基、低級アルケニル基、シクロアルキル基、シクロアルキル低級アルキル基、シクロアルケニル低級アルキル基又はアラルキル基を意味するか、又は⁶及び⁷が一緒になって、トリメチレン基、テトラメチレン基、2-ブテニレン基、ペンタメチレン基、3-オキサペンタメチレン基若しくは2,3-エポキシテトラメチレン基であって、オキソ基、水酸基、低級アルキル基及び低級アルコキシ基からなる群より選択される置換基を有していてもよい基を意味し； Q^- は陰イオンを意味する〕で表される化合物である請求項2記載の化合物。

【請求項5】一般式 [I-c]

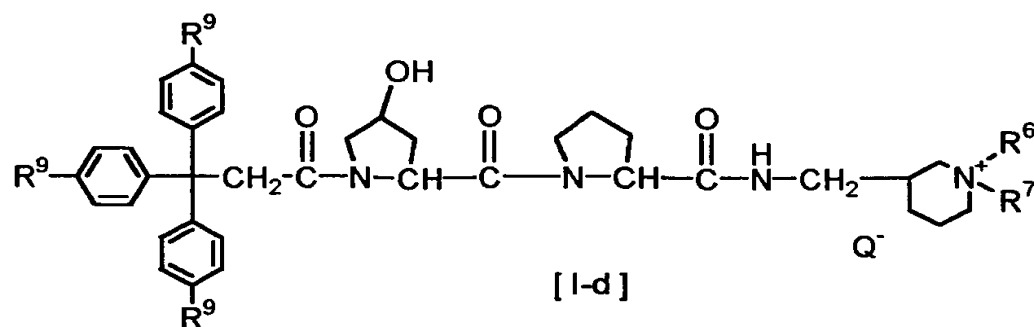
【化4】



[式中、 R^{e1} 、 R^{e2} 、 R^{e3} 及び R^{e4} は、それぞれ独立して、水素原子、水酸基、アミノ基、低級アルコキシ基、低級アルカノイルオキシ基、低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基、(イミノ低級アルキル)アミノ基、低級アルカノイルアミノ基、低級アルコキシカルボニルアミノ基、(低級アルキルカルバモイル)アミノ基、低級アルキルスルホニルアミノ基、グアニジノ基、低級アルコキシカルボニル基、カルバモイル基、低級アルキルカルバモイル基、ジ低級アルキルカルバモイル基、イミダゾリル基若しくは $-R^8$ で表される基を意味するか、又は R^{e1} 及び R^{e2} が一緒になってオキシ基を意味し； R^6 及び R^7 は、それぞれ独立して、炭素数1ないし10のアルキル基、低級アルケニル基、シクロアルキル基、シクロアルキル低級アルキル基、シクロアルケニル低級アルキル基又はアラキル基を意味するか、又は R^6 及び R^7 が一緒になって、トリメチレン基、テトラメチレン基、2-ブテニレン基、ペンタメチレン基、3-オキサペンタメチレン基若しくは2,3-エポキシテトラメチレン基であって、オキシ基、水酸基、低級アルキル基及び低級アルコキシ基からなる群より選択される置換基を有していてもよい基を意味し； R^8 は水酸基、アミノ基、カルバモイル基、低級アルキルカルバモイル基、ジ低級アルキルカルバモイル基、低級アルコキシカルボニル基及びイミダゾリル基からなる群より選択される置換基を有していてもよい低級アルキル基を意味し； Q^- は陰イオンを意味する]で表される化合物である請求項2記載の化合物。

【請求項6】一般式 [I-d]

【化5】



[式中、 R^6 及び R^7 は、それぞれ独立して、炭素数1ないし10のアルキル基、低級アルケニル基、シクロアルキル基、シクロアルキル低級アルキル基、シクロ

アルケニル低級アルキル基又はアラルキル基を意味するか、又は R^6 及び R^7 が一緒になって、トリメチレン基、テトラメチレン基、2-ブテニレン基、ペンタメチレン基、3-オキサペンタメチレン基若しくは2, 3-エポキシテトラメチレン基であって、オキシ基、水酸基、低級アルキル基及び低級アルコキシ基からなる群より選択される置換基を有していてもよい基を意味し； R^9 は水素原子、ハロゲン原子又は低級アルキル基を意味し； Q^- は陰イオンを意味する] で表される化合物である請求項5記載の化合物。

【請求項7】 R^6 及び R^7 が、それぞれ独立して、炭素数1ないし10のアルキル基、低級アルケニル基又はシクロアルキル低級アルキル基である請求項2、3、4、5又は6記載の化合物。

【請求項8】 R^6 及び R^7 が、それぞれ独立して、炭素数1ないし6のアルキル基である請求項7記載の化合物。

【請求項9】 R^6 及び R^7 が、それぞれ独立して、メチル基、エチル基又はプロピル基である請求項8記載の化合物。

【請求項10】 R^6 及び R^7 がともに2-プロペニル基若しくはシクロプロピルメチル基であるか、又は R^6 がシクロヘキシルメチル基であり、かつ R^7 がメチル基である請求項7記載の化合物。

【請求項11】 R^6 及び R^7 が一緒になって、トリメチレン基、テトラメチレン基、2-ブテニレン基、ペンタメチレン基、3-オキサペンタメチレン基若しくは2, 3-エポキシテトラメチレン基であって、オキシ基、水酸基、低級アルキル基及び低級アルコキシ基からなる群より選択される置換基を有していてもよい基である請求項2、3、4、5又は6記載の化合物。

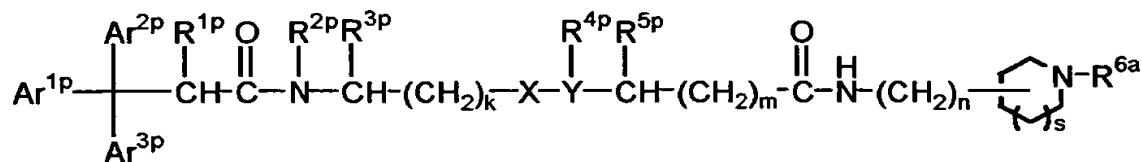
【請求項12】 一般式 [I I]

【化6】

R^{7a} -L [II]

[式中、Lは脱離基を意味し； R^{7a} は炭素数1ないし10のアルキル基、低級アルケニル基、シクロアルキル基、シクロアルキル低級アルキル基、シクロアルケニル低級アルキル基又はアラルキル基を意味する] で表される化合物又はその塩と、一般式 [I I I]

【化 7】

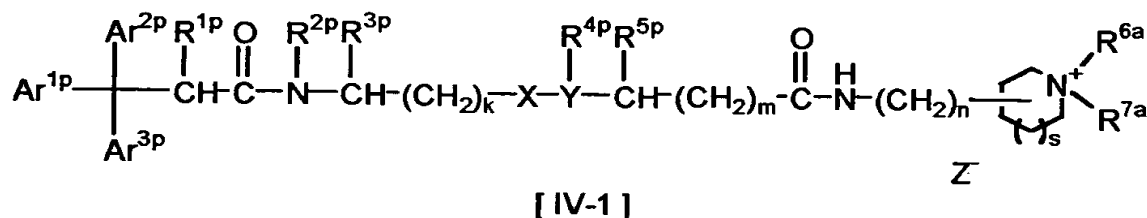


【 III 】

〔式中、 Ar^{1p} 、 Ar^{2p} 及び Ar^{3p} は、それぞれ独立して、ハロゲン原子、低級アルキル基、低級アルケニル基、低級アルコキシ基及びジ低級アルキルカルバモイル基並びに保護されていてもよい、水酸基、カルバモイル基及び低級アルキルカルバモイル基からなる群より選択される置換基を有していてもよいフェニル基を意味し； k は0又は1を意味し； m 、 n 及び s は、それぞれ独立して、0、1又は2を意味し； R^{1p} は水素原子、又はジ低級アルキルカルバモイル基並びに保護されていてもよい、水酸基、アミノ基、カルバモイル基、低級アルキルカルバモイル基及びイミダゾリル基からなる群より選択される置換基を有していてもよい低級アルキル基を意味し； R^{2p} 、 R^{3p} 、 R^{4p} 及び R^{5p} は、それぞれ独立して、水素原子、若しくはジ低級アルキルカルバモイル基並びに保護されていてもよい、水酸基、アミノ基、カルバモイル基、低級アルキルカルバモイル基及びイミダゾリル基からなる群より選択される置換基を有していてもよい低級アルキル基を意味するか、又は R^{2p} 及び R^{3p} 、若しくは R^{4p} 及び R^{5p} が一緒になって、それぞれ独立して、トリメチレン基、プロペニレン基、テトラメチレン基若しくは2-ブテニレン基であって、低級アルコキシ基、低級アルカノイルオキシ基、ジ低級アルキルアミノ基、低級アルコキシカルボニル基、ジ低級アルキルカルバモイル基及び R^{8p} で表される基並びに保護されていてもよい、オキソ基、水酸基、アミノ基、低級アルキルアミノ基、（イミノ低級アルキル）アミノ基、低級アルカノイルアミノ基、低級アルコキシカルボニルアミノ基、（低級アルキルカルバモイル）アミノ基、低級アルキルスルホニルアミノ基、グアニジノ基、カルバモイル基、低級アルキルカルバモイル基及びイミダゾリル基からなる群より選択される置換基を有していてもよい基を意味し； R^{6a} は炭素数1ないし10のアルキル基、低級アルケニル基、シクロアルキル基、シクロアルキル低級アルキル基、シクロアルケニル低級アルキル基又はアラルキル基を意味し； R^{8p} はジ低級アルキ

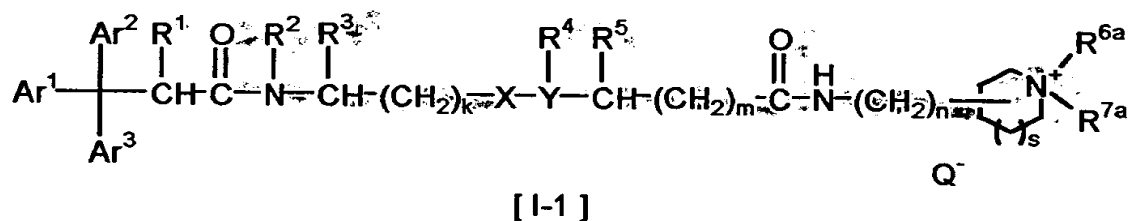
ルカルバモイル基及び低級アルコシカルボニル基並びに保護されていてもよい、水酸基、アミノ基、カルバモイル基、低級アルキルカルバモイル基及びイミダゾリル基からなる群より選択される置換基を有していてもよい低級アルキル基を意味し；Xはカルボニル基又はメチレン基を意味し；Yは窒素原子又はメチン基を意味する]で表される化合物又はその塩とを反応させ、一般式 [IV-1]

【化8】



[式中、Z⁻は陰イオンを意味し；Ar^{1p}、Ar^{2p}、Ar^{3p}、k、m、n、s、R^{1p}、R^{2p}、R^{3p}、R^{4p}、R^{5p}、R^{6a}、R^{7a}、X及びYは前記の意味を有する]で表される化合物とし、必要に応じ保護基を除去及び／又は陰イオンを交換することを特徴とする、一般式 [I-1]

【化9】



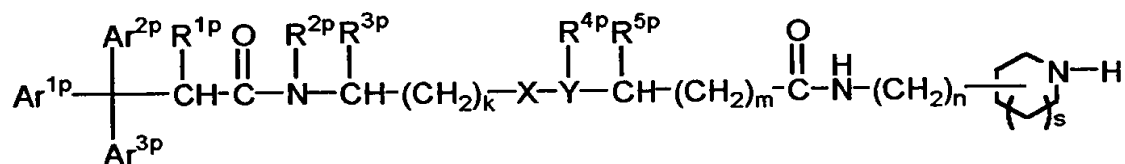
[式中、Ar¹、Ar²及びAr³は、それぞれ独立して、ハロゲン原子、水酸基、低級アルキル基、低級アルケニル基、低級アルコシ基、カルバモイル基、低級アルキルカルバモイル基及びジ低級アルキルカルバモイル基からなる群より選択される置換基を有していてもよいフェニル基を意味し；R¹は水素原子、又は、水酸基、アミノ基、カルバモイル基、低級アルキルカルバモイル基、ジ低級アルキルカルバモイル基及びイミダゾリル基からなる群より選択される置換基を有していてもよい低級アルキル基を意味し；R²、R³、R⁴及びR⁵は、それぞれ独立して、水素原子、若しくは水酸基、アミノ基、カルバモイル基、低級アルキルカルバモイル基、ジ低級アルキルカルバモイル基及びイミダゾリル基からなる群より選択される置換基を有していてもよい低級アルキル基を意味するか、又はR²

【化 10】

〔式中、Lは脱離基を意味し；R^{7bp}はトリメチレン基、テトラメチレン基、2-ブテニレン基、ペンタメチレン基、3-オキサペンタメチレン基若しくは2,3-エポキシテトラメチレン基であって、低級アルキル基及び低級アルコキシ基並びに保護されていてもよい、オキソ基及び水酸基からなる群より選択される置換基を有していてもよい基を意味する〕で表される化合物又はその塩と、一般式

[VI]

【化 1 1】

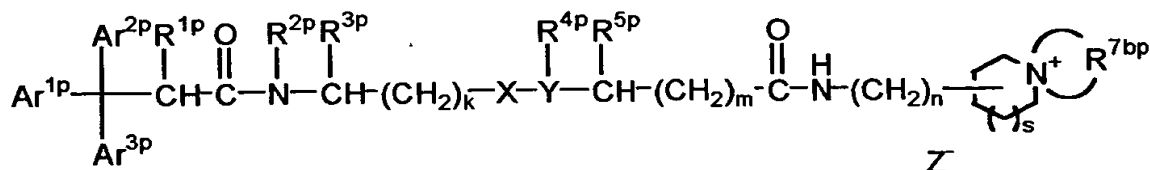


[VI]

[式中、 Ar^{1p} 、 Ar^{2p} 及び Ar^{3p} は、それぞれ独立して、ハロゲン原子、低級

アルキル基、低級アルケニル基、低級アルコキシ基及びジ低級アルキルカルバモイル基並びに保護されていてもよい、水酸基、カルバモイル基及び低級アルキルカルバモイル基からなる群より選択される置換基を有していてもよいフェニル基を意味し； k は 0 又は 1 を意味し； m 、 n 及び s は、それぞれ独立して、0、1 又は 2 を意味し； R^{1p} は水素原子、又はジ低級アルキルカルバモイル基並びに保護されていてもよい、~~水酸基、アミノ基、カルバモイル基、低級アルキルカルバモイル基及びイミダゾリル基~~からなる群より選択される置換基を有していてもよい低級アルキル基を意味し； R^{2p} 、 R^{3p} 、 R^{4p} 及び R^{5p} は、それぞれ独立して、水素原子、若しくはジ低級アルキルカルバモイル基並びに保護されていてもよい、水酸基、アミノ基、カルバモイル基、低級アルキルカルバモイル基及びイミダゾリル基からなる群より選択される置換基を有していてもよい低級アルキル基を意味するか、又は R^{2p} 及び R^{3p} 、若しくは R^{4p} 及び R^{5p} が一緒になって、それぞれ独立して、トリメチレン基、プロペニレン基、テトラメチレン基若しくは 2-ブテニレン基であつて、~~低級アルコキシ基、低級アルカノイルオキシ基、ジ低級アルキルアミノ基、低級アルコキシカルボニル基、ジ低級アルキルカルバモイル基及び~~ R^{8p} で表される基並びに保護されていてもよい、オキシ基、水酸基、アミノ基、低級アルキルアミノ基、（イミノ低級アルキル）アミノ基、~~低級アルカノイルアミノ基、低級アルコキシカルボニルアミノ基、（低級アルキルカルバモイル）アミノ基、低級アルキルスルホニルアミノ基、グアニジノ基、カルバモイル基、低級アルキルカルバモイル基及びイミダゾリル基~~からなる群より選択される置換基を有していてもよい基を意味し； R^{8p} はジ低級アルキルカルバモイル基及び低級アルコキシカルボニル基並びに保護されていてもよい、水酸基、アミノ基、カルバモイル基、低級アルキルカルバモイル基及びイミダゾリル基からなる群より選択される置換基を有していてもよい低級アルキル基を意味し； X はカルボニル基又はメチレン基を意味し； Y は窒素原子又はメチン基を意味する] で表される化合物又はその塩とを反応させ、一般式 [I V-2]

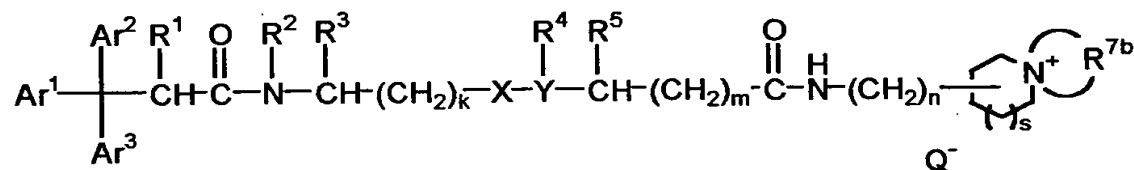
【化 1 2】



〔IV-2〕

〔式中、 Z^- は陰イオンを意味し； Ar^{1p} 、 Ar^{2p} 、 Ar^{3p} 、 k 、 m 、 n 、 s 、 R^{1p} 、 R^{2p} 、 R^{3p} 、 R^{4p} 、 R^{5p} 、 R^{7bp} 、 X 及び Y は前記の意味を有する〕で表される化合物とし、必要に応じ保護基を除去及び／又は陰イオンを交換すること
を特徴とする、一般式〔I-2〕

【化 1 3】



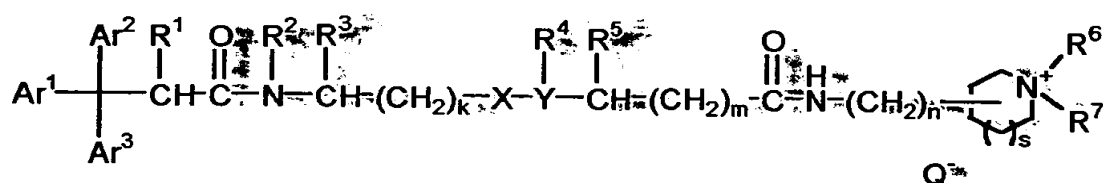
〔I-2〕

〔式中、 Ar^1 、 Ar^2 及び Ar^3 は、それぞれ独立して、ハロゲン原子、水酸基、低級アルキル基、低級アルケニル基、低級アルコキシ基、カルバモイル基、低級アルキルカルバモイル基及びジ低級アルキルカルバモイル基からなる群より選択される置換基を有していてもよいフェニル基を意味し； R^1 は水素原子、又は水酸基、アミノ基、カルバモイル基、低級アルキルカルバモイル基、ジ低級アルキルカルバモイル基及びイミダゾリル基からなる群より選択される置換基を有していてもよい低級アルキル基を意味し； R^2 、 R^3 、 R^4 及び R^5 は、それぞれ独立して、水素原子、若しくは水酸基、アミノ基、カルバモイル基、低級アルキルカルバモイル基、ジ低級アルキルカルバモイル基及びイミダゾリル基からなる群より選択される置換基を有していてもよい低級アルキル基を意味するか、又は R^2 及び R^3 、若しくは R^4 及び R^5 が一緒になって、それぞれ独立して、トリメチレン基、プロペニレン基、テトラメチレン基若しくは2-ブテニレン基であって、オキシ基、水酸基、アミノ基、低級アルコキシ基、低級アルカノイルオキシ基、低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基、（イミノ低級アルキル）アミノ基、低級アルカノイルアミノ基、低級アルコキシカルボニルアミノ基、（低級

アルキルカルバモイル) アミノ基、低級アルキルスルホニルアミノ基、グアニジ
ノ基、低級アルコシカルボニル基、カルバモイル基、低級アルキルカルバモイ
ル基、ジ低級アルキルカルバモイル基、イミダゾリル基及び R^8 で表される基
からなる群より選択される置換基を有していてもよい基を意味し; R^{7b} はトリメ
チレン基、テトラメチレン基、2-ブテニレン基、ペンタメチレン基、3-オキ
サペンタメチレン基又は2,3-エポキシテトラメチレン基であって、オキシ基
、水酸基、低級アルキル基及び低級アルコキシ基からなる群より選択される置換
基を有していてもよい基を意味し; R^8 は水酸基、アミノ基、カルバモイル基、
低級アルキルカルバモイル基、ジ低級アルキルカルバモイル基、低級アルコキシ
カルボニル基及びイミダゾリル基からなる群より選択される置換基を有してい
てもよい低級アルキル基を意味し; Q^- は陰イオンを意味し; k 、 m 、 n 、 s 、 X
及び Y は前記の意味を有する] で表される化合物の製造法。

【請求項14】 一般式 [I]

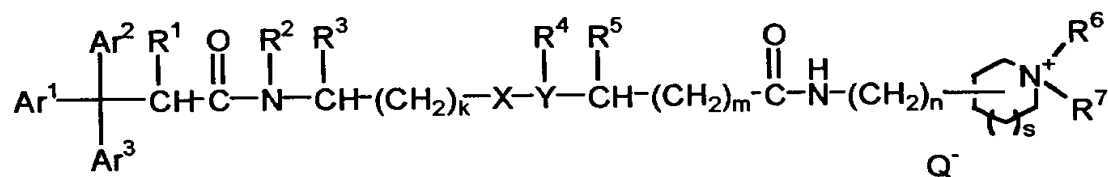
【化14】



[I]

[式中、 Ar^1 、 Ar^2 及び Ar^3 は、それぞれ独立して、ハロゲン原子、水酸基
、低級アルキル基、低級アルケニル基、低級アルコキシ基、カルバモイル基、低
級アルキルカルバモイル基及びジ低級アルキルカルバモイル基からなる群より選
択される置換基を有していてもよいフェニル基を意味し; k は 0 又は 1 を意味し
; m 、 n 及び s は、それぞれ独立して、0、1 又は 2 を意味し; R^1 は水素原子
、又は水酸基、アミノ基、カルバモイル基、低級アルキルカルバモイル基、ジ低
級アルキルカルバモイル基及びイミダゾリル基からなる群より選択される置換基
を有していてもよい低級アルキル基を意味し; R^2 、 R^3 、 R^4 及び R^5 は、それぞ
れ独立して、水素原子、若しくは水酸基、アミノ基、カルバモイル基、低級アル
キルカルバモイル基、ジ低級アルキルカルバモイル基及びイミダゾリル基からな
る群より選択される置換基を有していてもよい低級アルキル基を意味するか、又

【化 1 5】



[式中、 Ar^1 、 Ar^2 及び Ar^3 は、それぞれ独立して、ハロゲン原子、水酸基、低級アルキル基、低級アルケニル基、低級アルコキシ基、カルバモイル基、低

級アルキルカルバモイル基及びジ低級アルキルカルバモイル基からなる群より選択される置換基を有していてもよいフェニル基を意味し； k は0又は1を意味し； m 、 n 及び s は、それぞれ独立して、0、1又は2を意味し； R^1 は水素原子、又は水酸基、アミノ基、カルバモイル基、低級アルキルカルバモイル基、ジ低級アルキルカルバモイル基及びイミダゾリル基からなる群より選択される置換基を有していてもよい低級アルキル基を意味し； R^2 、 R^3 、 R^4 及び R^5 は、それぞれ独立して、水素原子、若しくは水酸基、アミノ基、カルバモイル基、低級アルキルカルバモイル基、ジ低級アルキルカルバモイル基及びイミダゾリル基からなる群より選択される置換基を有していてもよい低級アルキル基を意味するか、又は R^2 及び R^3 、若しくは R^4 及び R^5 が一緒になって、それぞれ独立して、トリメチレン基、プロペニレン基、テトラメチレン基若しくは2-ブテニレン基であって、オキシ基、水酸基、アミノ基、低級アルコキシ基、低級アルカノイルオキシ基、低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基、（イミノ低級アルキル）アミノ基、低級アルカノイルアミノ基、低級アルコキシカルボニルアミノ基、（低級アルキルカルバモイル）アミノ基、低級アルキルスルホニルアミノ基、グアニジノ基、低級アルコキシカルボニル基、カルバモイル基、低級アルキルカルバモイル基、ジ低級アルキルカルバモイル基、イミダゾリル基及び R^8 で表される基からなる群より選択される置換基を有していてもよい基を意味し； R^6 及び R^7 は、それぞれ独立して、炭素数1ないし10のアルキル基、低級アルケニル基、シクロアルキル基、シクロアルキル低級アルキル基、シクロアルケニル低級アルキル基又はアラルキル基を意味するか、又は R^6 及び R^7 が一緒になって、トリメチレン基、テトラメチレン基、2-ブテニレン基、ペンタメチレン基、3-オキサペンタメチレン基若しくは2, 3-エポキシテトラメチレン基であって、オキシ基、水酸基、低級アルキル基及び低級アルコキシ基からなる群より選択される置換基を有していてもよい基を意味し； R^8 は水酸基、アミノ基、カルバモイル基、低級アルキルカルバモイル基、ジ低級アルキルカルバモイル基、低級アルコキシカルボニル基及びイミダゾリル基からなる群より選択される置換基を有していてもよい低級アルキル基を意味し； X はカルボニル基又はメチレン基を意味し； Y は窒素原子又はメチン基を意味し； Q^- は陰イオンを意味する]で表さ

れる化合物を有効成分とする、慢性閉塞性肺疾患、慢性気管支炎、喘息、慢性気道閉塞、肺繊維症、肺気腫、鼻炎；過敏性腸症候群、痙攣性大腸炎、胃十二指腸潰瘍、消化管の痙攣若しくは運動機能亢進、憩室炎、消化器系平滑筋れん縮に伴う疼痛；神経性頻尿、神経因性膀胱、夜尿症、不安定膀胱、膀胱痙攣若しくは慢性膀胱炎における尿失禁、尿意切迫感若しくは頻尿、又は乗り物酔いの処置剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明は、新規アミド誘導体、その製造方法、それを含む医薬及びその医薬としての使用、特に各種の呼吸器系疾患、泌尿器系疾患又は消化器系疾患の処置のための使用に関する。

【0002】

【従来の技術】

ムスカリン受容体への拮抗は気管支拡張、胃腸運動抑制、酸分泌抑制、口渇、散瞳、膀胱収縮抑制、発汗減少、頻脈等の作用を引き起こすことが古くから知られている [Basic and Clinical Pharmacology 4th Ed., (APPLETON & LANGE) PP83-PP92, (1989) 及び Drug News & Perspective, 5 (6), PP345-PP352 (1992) 等参照]。

【0003】

近年、ムスカリン受容体には少なくとも3種のサブタイプが存在し、 M_1 受容体は主に脳に、 M_2 受容体は心臓等に、そして M_3 受容体は平滑筋や腺組織に存在することが明らかとなった。しかしながら、現在までに数多く知られている既存のムスカリン受容体に拮抗作用を有する化合物はいずれもこれら3種のサブタイプに対して非選択的に拮抗してしまう。そのため例えば、呼吸器系疾患の治療剤又は予防剤として用いようとする場合、口渇、悪心、散瞳等の副作用に加えて、特に M_1 受容体に起因する痴呆等の中枢神経系及び M_2 受容体に起因する心悸亢進等の心臓に関わる重篤な副作用が問題となり、その改善が強く求められている。

【0004】

【発明が解決しようとする課題】

本発明の目的は、高選択的ムスカリンM₃受容体拮抗作用を有し、副作用が少なく安全で有効な、ムスカリンM₃受容体が関与する疾患の処置剤を提供することである。

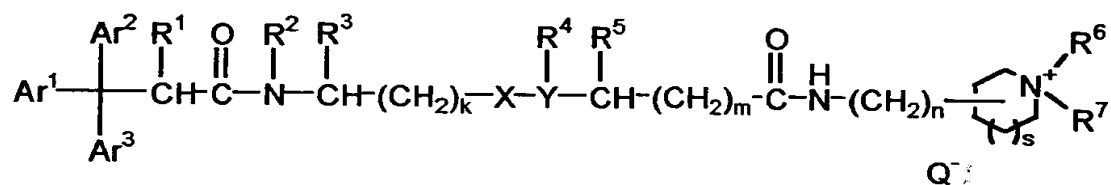
【0005】

【課題を解決するための手段】

本発明者らは、一般式「I」

【0006】

【化 1 6】



[1]

〔式中、 Ar^1 、 Ar^2 及び Ar^3 は、それぞれ独立して、ハロゲン原子、水酸基、低級アルキル基、低級アルケニル基、低級アルコキシ基、カルバモイル基、低級アルキルカルバモイル基及びジ低級アルキルカルバモイル基からなる群より選択される置換基を有していてもよいフェニル基を意味し； k は0又は1を意味し； m 、 n 及び s は、それぞれ独立して、0、1又は2を意味し； R^1 は水素原子、又は水酸基、アミノ基、カルバモイル基、低級アルキルカルバモイル基、ジ低級アルキルカルバモイル基及びイミダゾリル基からなる群より選択される置換基を有していてもよい低級アルキル基を意味し； R^2 、 R^3 、 R^4 及び R^5 は、それぞれ独立して、水素原子、若しくは水酸基、アミノ基、カルバモイル基、低級アルキルカルバモイル基、ジ低級アルキルカルバモイル基及びイミダゾリル基からなる群より選択される置換基を有していてもよい低級アルキル基を意味するか、又は R^2 及び R^3 、若しくは R^4 及び R^5 が一緒になって、それぞれ独立して、トリメチレン基、プロペニレン基、テトラメチレン基若しくは2-ブテニレン基であって、オキシ基、水酸基、アミノ基、低級アルコキシ基、低級アルカノイルオキシ基、低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基、（イミノ低級アルキル）アミノ基、低級アルカノイルアミノ基、低級アルコキシカルボニルアミノ基、（

低級アルキルカルバモイル) アミノ基、低級アルキルスルホニルアミノ基、グアニジノ基、低級アルコキシカルボニル基、カルバモイル基、低級アルキルカルバモイル基、ジ低級アルキルカルバモイル基、イミダゾリル基及び R^8 で表される基からなる群より選択される置換基を有していてもよい基を意味し； R^6 及び R^7 は、それぞれ独立して、炭素数 1 ないし 10 のアルキル基、低級アルケニル基、シクロアルキル基、シクロアルキル低級アルキル基、シクロアルケニル低級アルキル基又はアラルキル基を意味するか、又は R^6 及び R^7 が一緒になって、トリメチレン基、テトラメチレン基、2-ブテニレン基、ペンタメチレン基、3-オキサペンタメチレン基若しくは 2, 3-エポキシテトラメチレン基であって、オキソ基、水酸基、低級アルキル基及び低級アルコキシ基からなる群より選択される置換基を有していてもよい基を意味し； R^8 は水酸基、アミノ基、カルバモイル基、低級アルキルカルバモイル基、ジ低級アルキルカルバモイル基、低級アルコキシカルボニル基及びイミダゾリル基からなる群より選択される置換基を有していてもよい低級アルキル基を意味し； X はカルボニル基又はメチレン基を意味し； Y は窒素原子又はメチン基を意味し； Q^- は陰イオンを意味する] で表される化合物が高選択的ムスカリン M_3 受容体拮抗作用を示すことから、副作用が少なく安全であり、ムスカリン M_3 受容体が関与する各種の疾患、例えば慢性閉塞性肺疾患、慢性気管支炎、喘息、慢性気道閉塞、肺繊維症、肺気腫及び鼻炎等の呼吸器系疾患；過敏性腸症候群、痙攣性大腸炎、胃十二指腸潰瘍、消化管の痙攣又は運動機能亢進、憩室炎及び消化器系平滑筋れん縮に伴う疼痛等の消化器疾患；神経性頻尿、神経因性膀胱、夜尿症、不安定膀胱、膀胱痙攣若しくは慢性膀胱炎等の疾患における尿失禁、尿意切迫感及び頻尿等の排尿障害を伴う泌尿器系疾患；及び乗り物酔い等の処置のために極めて有用であることを見出し、本発明を完成した。

【0007】

本発明は、一般式 [I] で表される化合物並びにそれらの製造法及び用途に関する。

【0008】

以下に、本明細書において用いられる用語の意味を記載し、本発明について更

に詳細に説明する。

【0009】

「ハロゲン原子」とは、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子を意味する。

【0010】

「低級アルキル基」とは、炭素数1ないし6の直鎖状又は分岐状のアルキル基を意味し、例えばメチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、sec-ブチル基、tert-ブチル基、ペンチル基、イソペンチル基、2-メチルブチル基、2-エチルブチル基、2-メチルペンチル基、ヘキシル基、イソヘキシル基等が挙げられる。

【0011】

「低級アルケニル基」とは、炭素数2ないし6の直鎖状又は分岐状のアルケニル基を意味し、例えばビニル基、1-プロペニル基、2-プロペニル基、イソプロペニル基、3-ブテニル基、2-ブテニル基、1-ブテニル基、1-メチル-2-プロペニル基、1-メチル-1-プロペニル基、1-エチル-1-エテニル基、2-メチル-2-プロペニル基、2-メチル-1-プロペニル基、3-メチル-2-ブテニル基、4-ペンテニル基等が挙げられる。

【0012】

「低級アルコキシ基」とは、炭素数1ないし6の直鎖状又は分岐状のアルコキシ基を意味し、例えばメトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、イソプロポキシ基、ブトキシ基、sec-ブトキシ基、イソブトキシ基、tert-ブトキシ基、ペンチルオキシ基、イソペンチルオキシ基、ヘキシルオキシ基、イソヘキシルオキシ基等が挙げられる。

【0013】

「低級アルキルカルバモイル基」とは、前記低級アルキル基にモノ置換されたカルバモイル基を意味し、例えばメチルカルバモイル基、エチルカルバモイル基、プロピルカルバモイル基、イソプロピルカルバモイル基、ブチルカルバモイル基、sec-ブチルカルバモイル基、tert-ブチルカルバモイル基等が挙げられる。

【0014】

「ジ低級アルキルカルバモイル基」とは、前記低級アルキル基にジ置換されたカルバモイル基を意味し、例えばジメチルカルバモイル基、ジエチルカルバモイル基、エチルメチルカルバモイル基、ジプロピルカルバモイル基、メチルプロピルカルバモイル基、ジイソプロピルカルバモイル基等が挙げられる。

【0015】

「低級アルキルアミノ基」とは、前記低級アルキル基にモノ置換されたアミノ基を意味し、例えばメチルアミノ基、エチルアミノ基、プロピルアミノ基、イソプロピルアミノ基、ブチルアミノ基、sec-ブチルアミノ基、tert-ブチルアミノ基等が挙げられる。

【0016】

「ジ低級アルキルアミノ基」とは、前記低級アルキル基にジ置換されたアミノ基を意味し、例えばジメチルアミノ基、ジエチルアミノ基、エチルメチルアミノ基、ジプロピルアミノ基、メチルプロピルアミノ基、ジイソプロピルアミノ基等が挙げられる。

【0017】

「イミノ低級アルキル基」とは、イミノ基にモノ置換された前記低級アルキル基を意味し、例えばホルムイミドイル基、アセトイミドイル基、プロパンイミドイル基、ブタンイミドイル基、ペンタンイミドイル基、ヘキサンイミドイル基等が挙げられる。

【0018】

「(イミノ低級アルキル)アミノ基」とは、前記イミノ低級アルキル基にモノ置換されたアミノ基を意味し、例えばホルムイミドイルアミノ基、アセトイミドイルアミノ基、プロパンイミドイルアミノ基、ブタンイミドイルアミノ基、ペンタンイミドイルアミノ基、ヘキサンイミドイルアミノ基等が挙げられる。

【0019】

「低級アルカノイル基」とは、炭素数1ないし6の直鎖状又は分岐状のアルカノイル基を意味し、例えばホルミル基、アセチル基、プロピオニル基、ブチリル基、イソブチリル基、バレリル基、イソバレリル基、ピバロイル基等が挙げられ

る。

【0020】

「低級アルカノイルオキシ基」とは、前記低級アルカノイル基を有するアルカノイルオキシ基を意味し、例えばアセトキシ基、プロピオニルオキシ基、ブチリルオキシ基、イソブチリルオキシ基、バレリルオキシ基、イソバレリルオキシ基、ピバロイルオキシ基等が挙げられる。

【0021】

「低級アルカノイルアミノ基」とは、前記低級アルカノイル基にモノ置換されたアミノ基を意味し、例えばホルミルアミノ基、アセチルアミノ基、プロピオニルアミノ基、ブチリルアミノ基、イソブチリルアミノ基、バレリルアミノ基、イソバレリルアミノ基、ピバロイルアミノ基等が挙げられる。

【0022】

「（低級アルキルカルバモイル）アミノ基」とは、前記低級アルキルカルバモイル基にモノ置換されたアミノ基を意味し、例えば（メチルカルバモイル）アミノ基、（エチルカルバモイル）アミノ基、（プロピルカルバモイル）アミノ基、（イソプロピルカルバモイル）アミノ基、（ブチルカルバモイル）アミノ基、（sec-ブチルカルバモイル）アミノ基、（tert-ブチルカルバモイル）アミノ基等が挙げられる。

【0023】

「低級アルキルスルホニル基」とは、前記低級アルキル基を有するアルキルスルホニル基を意味し、例えばメチルスルホニル基、エチルスルホニル基、プロピルスルホニル基、イソプロピルスルホニル基、ブチルスルホニル基、sec-ブチルスルホニル基、tert-ブチルスルホニル基等が挙げられる。

【0024】

「低級アルキルスルホニルアミノ基」とは、前記低級アルキルスルホニル基にモノ置換されたアミノ基を意味し、例えばメチルスルホニルアミノ基、エチルスルホニルアミノ基、プロピルスルホニルアミノ基、イソプロピルスルホニルアミノ基、ブチルスルホニルアミノ基、sec-ブチルスルホニルアミノ基、tert-ブチルスルホニルアミノ基等が挙げられる。

【0025】

「低級アルコキシカルボニル基」とは、前記低級アルコキシ基を有するアルコキシカルボニル基を意味し、例えばメトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、プロポキシカルボニル基、イソプロポキシカルボニル基、ブトキシカルボニル基、イソブトキシカルボニル基、tert-ブトキシカルボニル基、ペンチルオキシカルボニル基等が挙げられる。

【0026】

「低級アルコキシカルボニルアミノ基」とは、前記低級アルコキシカルボニル基にモノ置換されたアミノ基を意味し、例えばメトキシカルボニルアミノ基、エトキシカルボニルアミノ基、プロポキシカルボニルアミノ基、イソプロポキシカルボニルアミノ基、ブトキシカルボニルアミノ基、イソブトキシカルボニルアミノ基、tert-ブトキシカルボニルアミノ基、ペンチルオキシカルボニルアミノ基等が挙げられる。

【0027】

「炭素数1ないし10のアルキル基」とは、炭素数1ないし10の直鎖状又は分岐状のアルキル基を意味し、前記低級アルキル基として例示した基に加え、例えばヘプチル基、オクチル基、ノニル基、デシル基等が挙げられる。

【0028】

「シクロアルキル基」とは、炭素数3ないし10のシクロアルキル基、すなわち、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、シクロヘプチル基、シクロオクチル基、シクロノニル基、シクロデシル基を意味する。

【0029】

「シクロアルキル低級アルキル基」とは、前記シクロアルキル基を有する前記低級アルキル基を意味し、例えばシクロプロピルメチル基、シクロブチルメチル基、シクロペンチルメチル基、シクロヘキシルメチル基、シクロヘプチルメチル基、シクロオクチルメチル基等が挙げられる。

【0030】

「シクロアルケニル基」とは、炭素数3ないし10のシクロアルケニル基を意

味し、例えばシクロプロペニル基、シクロブテニル基、シクロペンテニル基、シクロヘキセニル基、シクロヘプテニル基、シクロオクテニル基、シクロノネニル基、シクロデセニル基等が挙げられる。

【0031】

「シクロアルケニル低級アルキル基」とは、前記シクロアルケニル基を有する前記低級アルキル基を意味し、例えばシクロプロペニルメチル基、シクロブテニルメチル基、シクロペンテニルメチル基、シクロヘキセニルメチル基、シクロヘプテニルメチル基、シクロオクテニルメチル基、シクロノネニルメチル基、シクロデセニルメチル基等が挙げられる。

【0032】

「アラルキル基」とは、例えばフェニル基、ナフチル基又はアントリル基等のアリアル基を有する前記低級アルキル基を意味し、例えばベンジル基、1-フェニルエチル基、2-フェニルエチル基、1-ナフチルメチル基、2-ナフチルメチル基等が挙げられる。

【0033】

「陰イオン」とは、本発明化合物上のアンモニウムイオンと対をなし本発明化合物を電気的に中和するものであって、医薬として許容されるものであれば特に限定はされないが、例えば

【0034】

【化17】

F^- , Cl^- , Br^- , I^- ,

$\frac{1}{2}SO_4^{2-}$, HSO_4^- , $\frac{1}{3}PO_4^{3-}$, $\frac{1}{2}HPO_4^{2-}$, $H_2PO_4^-$, NO_3^- , $CH_3OSO_3^-$,

$CH_3SO_3^-$, $CH_3CH_2SO_3^-$,  SO_3^- ,

$HCOO^-$, CH_3COO^- ,  COO^-

等のハロゲン原子、無機酸、有機スルホン酸、カルボン酸等から形成される陰イオンが挙げられる。

【0035】

「処置剤」とは、各種疾患に対して治療及び／又は予防の目的で供せられる薬剤を意味する。

【 0 0 3 6 】

本発明の化合物は、その置換基の態様によって、光学異性体、ジアステレオ異性体、幾何異性体等の立体異性体が存在する場合があるが、本発明の化合物はこれら全ての立体異性体及びそれらの混合物をも包含する。

【 0 0 3 7 】

前記一般式 [I] で表される本発明の化合物を更に具体的に開示するため、式 [I] において用いられる各種記号につき、その好適な具体例を挙げて更に詳細に説明する。

【 0 0 3 8 】

Ar^1 、 Ar^2 及び Ar^3 は、それぞれ独立して、ハロゲン原子、水酸基、低級アルキル基、低級アルケニル基、低級アルコキシ基、カルバモイル基、低級アルキルカルバモイル基及びジ低級アルキルカルバモイル基からなる群より選択される置換基を有していてもよいフェニル基を意味する。

【 0 0 3 9 】

「ハロゲン原子、水酸基、低級アルキル基、低級アルケニル基、低級アルコキシ基、カルバモイル基、低級アルキルカルバモイル基及びジ低級アルキルカルバモイル基からなる群より選択される置換基を有していてもよいフェニル基」とは、無置換のフェニル基、又は置換可能な任意の位置に置換基を有するフェニル基を意味し、該置換基はハロゲン原子、水酸基、低級アルキル基、低級アルケニル基、低級アルコキシ基、カルバモイル基、低級アルキルカルバモイル基及びジ低級アルキルカルバモイル基からなる群より、同一又は異なって 1 又は 2 以上、好ましくは 1 又は 2 選択することができる。

【 0 0 4 0 】

該置換基のハロゲン原子としては、例えばフッ素原子、塩素原子、臭素原子等が好適である。

【 0 0 4 1 】

該置換基の低級アルキル基としては、例えばメチル基、エチル基、プロピル基

等が好適である。

【0042】

該置換基の低級アルケニル基としては、例えばビニル基、1-プロペニル基、2-プロペニル基等が好適である。

【0043】

該置換基の低級アルコキシ基としては、例えばメトキシ基、エトキシ基等が好適である。

【0044】

該置換基の低級アルキルカルバモイル基としては、例えばメチルカルバモイル基、エチルカルバモイル基等が好適である。

【0045】

該置換基のジ低級アルキルカルバモイル基としては、例えばジメチルカルバモイル基、ジエチルカルバモイル基等が好適である。

【0046】

該置換基としては、ハロゲン原子、低級アルキル基等が好適である。

【0047】

Ar^1 、 Ar^2 及び Ar^3 としては、それぞれ独立して、ハロゲン原子又は低級アルキル基で置換されていてもよいフェニル基であるとき等が好適であり、中でも、ともに、無置換のフェニル基か、ハロゲン原子に置換されたフェニル基であるとき等が好適である。

【0048】

kは0又は1を、m、n及びsは、それぞれ独立して、0、1又は2を意味するが、n及びsとしては、例えば1が好適である。

【0049】

R^1 は水素原子、又は水酸基、アミノ基、カルバモイル基、低級アルキルカルバモイル基、ジ低級アルキルカルバモイル基及びイミダゾリル基からなる群より選択される置換基を有していてもよい低級アルキル基を意味する。

【0050】

「水酸基、アミノ基、カルバモイル基、低級アルキルカルバモイル基、ジ低級

アルキルカルバモイル基及びイミダゾリル基からなる群より選択される置換基を有していてもよい低級アルキル基」とは、無置換の前記低級アルキル基、又は置換可能な任意の位置に置換基を有する前記低級アルキル基を意味し、該置換基は水酸基、アミノ基、カルバモイル基、低級アルキルカルバモイル基、ジ低級アルキルカルバモイル基及びイミダゾリル基からなる群より、同一又は異なって1又は2以上、好ましくは1又は2選択することができる。

【0051】

該置換基の低級アルキルカルバモイル基としては、例えばメチルカルバモイル基、エチルカルバモイル基等が好適である。

【0052】

該置換基のジ低級アルキルカルバモイル基としては、例えばジメチルカルバモイル基、ジエチルカルバモイル基等が好適である。

【0053】

該置換基としては、水酸基、アミノ基、カルバモイル基等が好適である。

【0054】

R^1 の低級アルキル基としては、例えばメチル基、エチル基、プロピル基等が好適である。

【0055】

したがって、 R^1 としては、例えば水素原子、メチル基、エチル基、プロピル基、ヒドロキシメチル基、2-ヒドロキシエチル基、アミノメチル基、2-アミノエチル基、カルバモイルメチル基、2-カルバモイルエチル基、メチルカルバモイルメチル基、2-メチルカルバモイルエチル基、ジメチルカルバモイルメチル基、2-ジメチルカルバモイルエチル基、4-イミダゾリルメチル基、2-(4-イミダゾリル)エチル基等が挙げられ、中でも水素原子、メチル基、エチル基、プロピル基、ヒドロキシメチル基、2-ヒドロキシエチル基、アミノメチル基、2-アミノエチル基、カルバモイルメチル基、2-カルバモイルエチル基等が好適であり、特に水素原子等が好ましい。

【0056】

R^2 、 R^3 、 R^4 及び R^5 は、それぞれ独立して、水素原子、若しくは水酸基、ア

ミノ基、カルバモイル基、低級アルキルカルバモイル基、ジ低級アルキルカルバモイル基及びイミダゾリル基からなる群より選択される置換基を有していてもよい低級アルキル基を意味するか、又は R^2 及び R^3 、若しくは R^4 及び R^5 が一緒になって、それぞれ独立して、トリメチレン基、プロペニレン基、テトラメチレン基若しくは2-ブテニレン基であって、オキシ基、水酸基、アミノ基、低級アルコキシ基、低級アルカノイルオキシ基、低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基、(イミノ低級アルキル)アミノ基、低級アルカノイルアミノ基、低級アルコキシカルボニルアミノ基、(低級アルキルカルバモイル)アミノ基、低級アルキルスルホニルアミノ基、グアニジノ基、低級アルコキシカルボニル基、カルバモイル基、低級アルキルカルバモイル基、ジ低級アルキルカルバモイル基、イミダゾリル基及び $-R^8$ で表される基からなる群より選択される置換基を有していてもよい基を意味する。

【0057】

「水酸基、アミノ基、カルバモイル基、低級アルキルカルバモイル基、ジ低級アルキルカルバモイル基及びイミダゾリル基からなる群より選択される置換基を有していてもよい低級アルキル基」とは、無置換の前記低級アルキル基、又は置換可能な任意の位置に置換基を有する前記低級アルキル基を意味し、該置換基は水酸基、アミノ基、カルバモイル基、低級アルキルカルバモイル基、ジ低級アルキルカルバモイル基及びイミダゾリル基からなる群より、同一又は異なって1又は2以上、好ましくは1又は2選択することができる。

【0058】

該置換基の低級アルキルカルバモイル基としては、例えばメチルカルバモイル基、エチルカルバモイル基等が好適である。

【0059】

該置換基のジ低級アルキルカルバモイル基としては、例えばジメチルカルバモイル基、ジエチルカルバモイル基等が好適である。

【0060】

該置換基としては、水酸基、アミノ基、カルバモイル基、イミダゾリル基等が好適である。

【0 0 6 1】

R^2 、 R^3 、 R^4 又は R^5 の低級アルキル基としては、例えばメチル基、エチル基、プロピル基等が好適である。

【0 0 6 2】

したがって、 R^2 、 R^3 、 R^4 又は R^5 の置換基を有していてもよい低級アルキル基としては、前記 R^1 の置換基を有していてもよい低級アルキル基として例示した基と同様の基を挙げることができ、中でもメチル基、エチル基、プロピル基、ヒドロキシメチル基、2-ヒドロキシエチル基、アミノメチル基、2-アミノエチル基、カルバモイルメチル基、2-カルバモイルエチル基、4-イミダゾリルメチル基等が好適であり、特にメチル基、4-イミダゾリルメチル基等が好ましい。

【0 0 6 3】

「トリメチレン基、プロペニレン基、テトラメチレン基若しくは2-ブテニレン基であって、オキシ基、水酸基、アミノ基、低級アルコキシ基、低級アルカノイルオキシ基、低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基、（イミノ低級アルキル）アミノ基、低級アルカノイルアミノ基、低級アルコキシカルボニルアミノ基、（低級アルキルカルバモイル）アミノ基、低級アルキルスルホニルアミノ基、グアニジノ基、低級アルコキシカルボニル基、カルバモイル基、低級アルキルカルバモイル基、ジ低級アルキルカルバモイル基、イミダゾリル基及び R^8 で表される基からなる群より選択される置換基を有していてもよい基」とは、無置換のトリメチレン基、プロペニレン基、テトラメチレン基若しくは2-ブテニレン基、又は置換可能な任意の位置に置換基を有するトリメチレン基、プロペニレン基、テトラメチレン基若しくは2-ブテニレン基を意味し、該置換基はオキシ基、水酸基、アミノ基、低級アルコキシ基、低級アルカノイルオキシ基、低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基、（イミノ低級アルキル）アミノ基、低級アルカノイルアミノ基、低級アルコキシカルボニルアミノ基、（低級アルキルカルバモイル）アミノ基、低級アルキルスルホニルアミノ基、グアニジノ基、低級アルコキシカルボニル基、カルバモイル基、低級アルキルカルバモイル基、ジ低級アルキルカルバモイル基、イミダゾリル基及び R^8 で表される基か

らなる群より、同一又は異なって 1 又は 2 以上、好ましくは 1 又は 2 選択することができる。

【0064】

該置換基の低級アルコキシ基としては、例えばメトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、tert-ブトキシ基等が好適である。

【0065】

該置換基の低級アルカノイルオキシ基としては、例えばアセトキシ基、プロピオニルオキシ基等が好適である。

【0066】

該置換基の低級アルキルアミノ基としては、例えばメチルアミノ基、エチルアミノ基、プロピルアミノ基等が好適である。

【0067】

該置換基のジ低級アルキルアミノ基としては、例えばジメチルアミノ基、ジエチルアミノ基等が好適である。

【0068】

該置換基の（イミノ低級アルキル）アミノ基としては、例えばホルムイミドイルアミノ基、アセトイミドイルアミノ基、プロパシイミドイルアミノ基等が好適である。

【0069】

該置換基の低級アルカノイルアミノ基としては、例えばアセチルアミノ基、プロピオニルアミノ基等が好適である。

【0070】

該置換基の低級アルコシカルボニルアミノ基としては、例えばメトシカルボニルアミノ基、エトシカルボニルアミノ基、プロポシカルボニルアミノ基等が好適である。

【0071】

該置換基の（低級アルキルカルバモイル）アミノ基としては、例えば（メチルカルバモイル）アミノ基、（エチルカルバモイル）アミノ基、（プロピルカルバモイル）アミノ基等が好適である。

【 0 0 7 2 】

該置換基の低級アルキルスルホニルアミノ基としては、例えばメチルスルホニルアミノ基、エチルスルホニルアミノ基、プロピルスルホニルアミノ基等が好適である。

【 0 0 7 3 】

該置換基の低級アルコキシカルボニル基としては、例えばメトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、プロポキシカルボニル基等が好適である。

【 0 0 7 4 】

該置換基の低級アルキルカルバモイル基としては、例えばメチルカルバモイル基、エチルカルバモイル基、プロピルカルバモイル基等が好適である。

【 0 0 7 5 】

該置換基のジ低級アルキルカルバモイル基としては、例えばジメチルカルバモイル基、ジエチルカルバモイル基等が好適である。

【 0 0 7 6 】

R^8 は水酸基、アミノ基、カルバモイル基、低級アルキルカルバモイル基、ジ低級アルキルカルバモイル基、低級アルコキシカルボニル基及びイミダゾリル基からなる群より選択される置換基を有していてもよい低級アルキル基を意味する。

【 0 0 7 7 】

「水酸基、アミノ基、カルバモイル基、低級アルキルカルバモイル基、ジ低級アルキルカルバモイル基、低級アルコキシカルボニル基及びイミダゾリル基からなる群より選択される置換基を有していてもよい低級アルキル基」とは、無置換の前記低級アルキル基、又は置換可能な任意の位置に置換基を有する前記低級アルキル基を意味し、該置換基は水酸基、アミノ基、カルバモイル基、低級アルキルカルバモイル基、ジ低級アルキルカルバモイル基、低級アルコキシカルボニル基及びイミダゾリル基からなる群より、同一又は異なって1又は2以上、好ましくは1又は2選択することができる。

【 0 0 7 8 】

該置換基の低級アルキルカルバモイル基としては、例えばメチルカルバモイル

基、エチルカルバモイル基、プロピルカルバモイル基等が好適である。

【0079】

該置換基のジ低級アルキルカルバモイル基としては、例えばジメチルカルバモイル基、ジエチルカルバモイル基等が好適である。

【0080】

該置換基の低級アルコキシカルボニル基としては、例えばメトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、プロポキシカルボニル基等が好適である。

【0081】

該置換基としては、水酸基、アミノ基、カルバモイル基等が好適である。

【0082】

R^8 の低級アルキル基としては、例えばメチル基、エチル基等が好適である。

【0083】

したがって、 R^8 としては、例えばメチル基、エチル基、プロピル基、ヒドロキシメチル基、2-ヒドロキシエチル基、アミノメチル基、2-アミノエチル基、カルバモイルメチル基、2-カルバモイルエチル基、メチルカルバモイルメチル基、2-メチルカルバモイルエチル基、ジメチルカルバモイルメチル基、2-ジメチルカルバモイルエチル基、メトキシカルボニルメチル基、2-メトキシカルボニルエチル基、4-イミダゾリルメチル基、2-(4-イミダゾリル)エチル基等が挙げられ、中でもメチル基、エチル基、ヒドロキシメチル基、アミノメチル基、カルバモイルメチル基等が好適である。

【0084】

当該トリメチレン基、プロペニレン基、テトラメチレン基又は2-ブテニレン基の置換基としては、オキソ基、水酸基、アミノ基、低級アルコキシ基、低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基等が好適であり、特に水酸基、アミノ基等が好ましい。

【0085】

当該トリメチレン基、プロペニレン基、テトラメチレン基又は2-ブテニレン基としては、トリメチレン基がより好適である。

【0086】

したがって、 R^2 及び R^3 、又は R^4 及び R^5 が、それぞれ一緒になって意味するトリメチレン基、プロペニレン基、テトラメチレン基又は2-ブテニレン基であって、前記置換基を有していてもよい基としては、無置換のトリメチレン基、置換基として水酸基又はアミノ基を有するトリメチレン基等が特に好適である。

【0087】

~~R^2 、 R^3 、 R^4 及び R^5 の好ましい態様としては、例えば R^2 、 R^3 、 R^4 及び R^5~~
 が同時に水素原子であるときか； R^2 及び R^3 のいずれか一方が水素原子であり、他方が水酸基、アミノ基、カルバモイル基、低級アルキルカルバモイル基、ジ低級アルキルカルバモイル基及びイミダゾリル基からなる群より選択される置換基を有していてもよい低級アルキル基であり、かつ R^4 及び R^5 が同時に水素原子であるときか； R^2 及び R^3 、又は R^4 及び R^5 が一緒になって、それぞれ独立して、トリメチレン基であって、オキシ基、水酸基、アミノ基、低級アルコキシ基、低級アルカノイルオキシ基、低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基、（イミノ低級アルキル）アミノ基、低級アルカノイルアミノ基、低級アルコキシカルボニルアミノ基、（低級アルキルカルバモイル）アミノ基、低級アルキルスルホニルアミノ基、グアニジノ基、低級アルコキシカルボニル基、カルバモイル基、低級アルキルカルバモイル基、ジ低級アルキルカルバモイル基、イミダゾリル基及び $-R^8$ （ここにおいて、 R^8 は前記の意味を有する）で表される基からなる群より選択される置換基を有していてもよい基であるとき等が挙げられる。

【0088】

R^6 及び R^7 は、それぞれ独立して、炭素数1ないし10のアルキル基、低級アルケニル基、シクロアルキル基、シクロアルキル低級アルキル基、シクロアルケニル低級アルキル基又はアラルキル基を意味するか、又は R^6 及び R^7 が一緒になって、トリメチレン基、テトラメチレン基、2-ブテニレン基、ペンタメチレン基、3-オキサペンタメチレン基若しくは2,3-エポキシテトラメチレン基であって、オキシ基、水酸基、低級アルキル基及び低級アルコキシ基からなる群より選択される置換基を有していてもよい基を意味する。

【0089】

R^6 及び R^7 の炭素数1ないし10のアルキル基としては、例えば炭素数1ない

し 6 のアルキル基が好ましく、中でもメチル基、エチル基、プロピル基、2-メチルブチル基等が好適である。

【0090】

R^6 及び R^7 の低級アルケニル基としては、例えば 2-プロペニル基、3-ブテニル基等が好適である。

【0091】

R^6 及び R^7 のシクロアルキル基としては、例えばシクロヘキシル基等が好適である。

【0092】

R^6 及び R^7 のシクロアルキル低級アルキル基としては、例えばシクロプロピルメチル基、シクロヘキシルメチル基、シクロヘプチルメチル基、シクロオクチルメチル基等、より好ましくはシクロプロピルメチル基、シクロヘキシルメチル基等が好適であり、特にシクロプロピルメチル基等が好ましい。

【0093】

R^6 及び R^7 のシクロアルケニル低級アルキル基としては、例えばシクロヘプテニルメチル基、シクロフネニルメチル基等が好適である。

【0094】

R^6 及び R^7 のアラルキル基としては、例えばベンジル基等が好適である。

【0095】

「トリメチレン基、テトラメチレン基、2-ブテニレン基、ペンタメチレン基、3-オキサペンタメチレン基若しくは 2, 3-エポキシテトラメチレン基であって、オキシ基、水酸基、低級アルキル基及び低級アルコキシ基からなる群より選択される置換基を有していてもよい基」とは、無置換のトリメチレン基、テトラメチレン基、2-ブテニレン基、ペンタメチレン基、3-オキサペンタメチレン基若しくは 2, 3-エポキシテトラメチレン基、又は置換可能な任意の位置に置換基を有するトリメチレン基、テトラメチレン基、2-ブテニレン基、ペンタメチレン基、3-オキサペンタメチレン基若しくは 2, 3-エポキシテトラメチレン基を意味し、該置換基はオキシ基、水酸基、低級アルキル基及び低級アルコキシ基からなる群より、同一又は異なって 1 又は 2 以上、好ましくは 1 又は 2 選

択することができる。

【0096】

該置換基の低級アルキル基としては、例えばメチル基、エチル基、プロピル基等、より好ましくはメチル基等が好適である。

【0097】

該置換基の低級アルコキシ基としては、例えばメトキシ基、エトキシ基等が好適である。

【0098】

該置換基としては、低級アルキル基等が好適である。

【0099】

当該トリメチレン基、テトラメチレン基、2-ブテニレン基、ペンタメチレン基、3-オキサペンタメチレン基又は2, 3-エポキシテトラメチレン基としては、例えばテトラメチレン基、2-ブテニレン基、ペンタメチレン基、2, 3-エポキシテトラメチレン基等が好適である。

【0100】

したがって、 R^6 及び R^7 が一緒になって意味するトリメチレン基、テトラメチレン基、2-ブテニレン基、ペンタメチレン基、3-オキサペンタメチレン基若しくは2, 3-エポキシテトラメチレン基であって、前記置換基を有していてもよい基としては、無置換のテトラメチレン基、2-ブテニレン基、ペンタメチレン基若しくは2, 3-エポキシテトラメチレン基、又は置換基として低級アルキル基を有するテトラメチレン基、2-ブテニレン基、ペンタメチレン基若しくは2, 3-エポキシテトラメチレン基等が好適である。

【0101】

R^6 及び R^7 の好ましい態様としては、例えば R^6 及び R^7 が、それぞれ独立して、炭素数1ないし10のアルキル基、低級アルケニル基若しくはシクロアルキル低級アルキル基であるときか；又は R^6 及び R^7 が一緒になって、トリメチレン基、テトラメチレン基、2-ブテニレン基、ペンタメチレン基、3-オキサペンタメチレン基若しくは2, 3-エポキシテトラメチレン基であって、オキソ基、水酸基、低級アルキル基及び低級アルコキシ基からなる群より選択される置換基を

有していてもよい基であるとき等が挙げられ、更に具体的には、例えば R^6 及び R^7 が同時にメチル基、エチル基、プロピル基、2-プロペニル基若しくはシクロプロピルメチル基であるときか； R^6 がシクロヘキシルメチル基であり、かつ R^7 がメチル基であるときか；又は R^6 及び R^7 が一緒になって、テトラメチレン基、2-ブテニレン基、ペンタメチレン基若しくは2,3-エポキシテトラメチレン基であるとき等が挙げられる。

【0102】

Q^- としては、例えば

【0103】

【化18】

Cl^- , Br^- , I^-

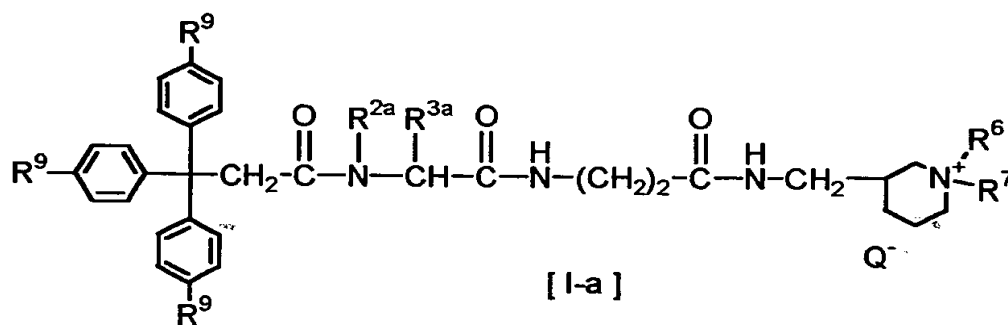
等のハロゲン原子から形成される陰イオンが好適である。

【0104】

したがって、一般式〔I〕で表される化合物中、例えば、 Ar^1 、 Ar^2 及び Ar^3 が、それぞれ独立して、ハロゲン原子又は低級アルキル基で置換されていてもよいフェニル基であり、 n 及び s が1であり、かつ R^1 が水素原子である化合物等が好適であり、中でも、一般式〔I-a〕

【0105】

【化19】

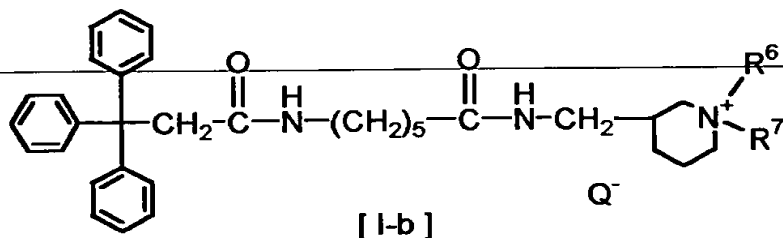


〔式中、 R^{2a} 及び R^{3a} は、それぞれ独立して、水素原子、又は水酸基、アミノ基、カルバモイル基、低級アルキルカルバモイル基、ジ低級アルキルカルバモイル基及びイミダゾリル基からなる群より選択される置換基を有していてもよい低級アルキル基を意味し； R^9 は水素原子、ハロゲン原子又は低級アルキル基を意味

し； R^6 、 R^7 及び Q^- は前記の意味を有する]で表される化合物、一般式 [I-b]

【0106】

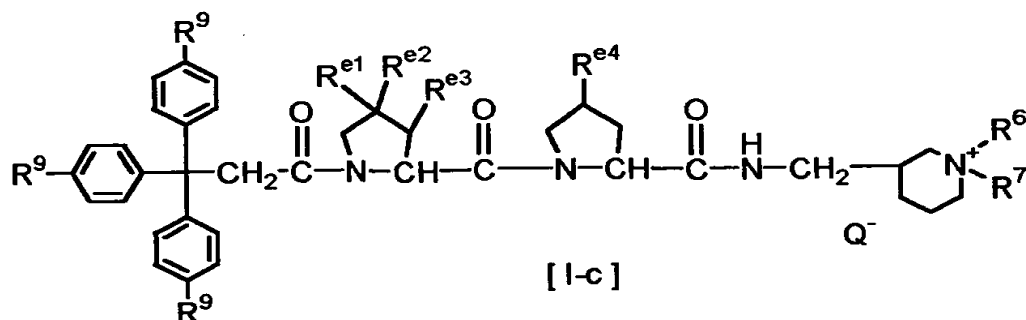
【化20】



[式中、 R^6 、 R^7 及び Q^- は前記の意味を有する]で表される化合物、一般式 [I-c]

【0107】

【化21】



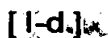
[式中、 R^{e1} 、 R^{e2} 、 R^{e3} 及び R^{e4} は、それぞれ独立して、水素原子、水酸基、アミノ基、低級アルコキシ基、低級アルカノイルオキシ基、低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基、(イミノ低級アルキル)アミノ基、低級アルカノイルアミノ基、低級アルコキシカルボニルアミノ基、(低級アルキルカルバモイル)アミノ基、低級アルキルスルホニルアミノ基、グアニジノ基、低級アルコキシカルボニル基、カルバモイル基、低級アルキルカルバモイル基、ジ低級アルキルカルバモイル基、イミダゾリル基若しくは $-R^8$ で表される基を意味するか、又は R^{e1} 及び R^{e2} が一緒になってオキシ基を意味し； R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 及び Q^- は前記の意味を有する]で表される化合物等が好適である。

【0108】

り、かつ R が水素原子である化合物等が好適である

一般式 [I - c] で表される化合物中、一般式 [I - d]

【化 2 2】



テニレン基である化合物等がより好ましい。

次に、本発明に係る化合物の製造法について説明する。

本発明化合物は、例えば下記の製造法又は実施例に示す方法等により製造することができる。ただし、本発明化合物の製造法はこれら反応例に限定されるものではない。

【0 1 1 3】

製造法 1

一般式 [I I]

【0 1 1 4】

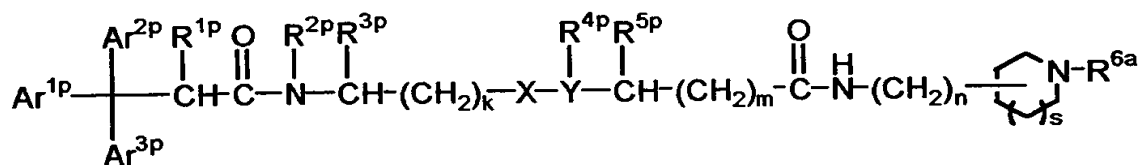
【化 2 3】

$R^{7a}-L$ [II]

[式中、Lは脱離基を意味し； R^{7a} は炭素数1ないし10のアルキル基、低級アルケニル基、シクロアルキル基、シクロアルキル低級アルキル基、シクロアルケニル低級アルキル基又はアラルキル基を意味する]で表される化合物又はその塩と、一般式 [I I I]

【0 1 1 5】

【化 2 4】



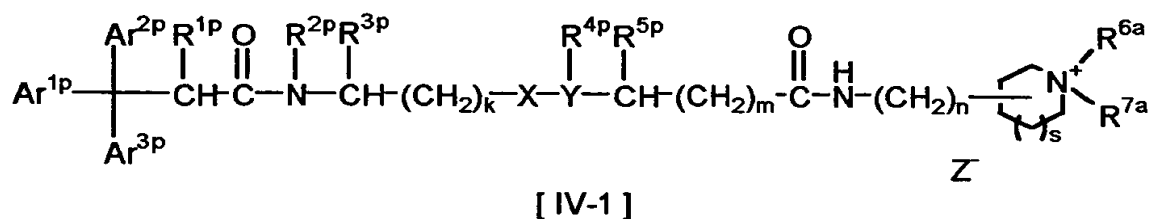
[III]

[式中、 Ar^{1p} 、 Ar^{2p} 及び Ar^{3p} は、それぞれ独立して、ハロゲン原子、低級アルキル基、低級アルケニル基、低級アルコキシ基及びジ低級アルキルカルバモイル基並びに保護されていてもよい、水酸基、カルバモイル基及び低級アルキルカルバモイル基からなる群より選択される置換基を有していてもよいフェニル基を意味し； R^{1p} は水素原子、又はジ低級アルキルカルバモイル基並びに保護されていてもよい、水酸基、アミノ基、カルバモイル基、低級アルキルカルバモイル基及びイミダゾリル基からなる群より選択される置換基を有していてもよい低級アルキル基を意味し； R^{2p} 、 R^{3p} 、 R^{4p} 及び R^{5p} は、それぞれ独立して、水素原子、若しくはジ低級アルキルカルバモイル基並びに保護されていてもよい、水酸基、アミノ基、カルバモイル基、低級アルキルカルバモイル基及びイミダゾリル

基からなる群より選択される置換基を有していてもよい低級アルキル基を意味するか、又は R^{2p} 及び R^{3p} 、若しくは R^{4p} 及び R^{5p} が一緒になって、それぞれ独立して、トリメチレン基、プロペニレン基、テトラメチレン基若しくは 2-ブテニレン基であって、低級アルコキシ基、低級アルカノイルオキシ基、ジ低級アルキルアミノ基、低級アルコキシカルボニル基、ジ低級アルキルカルバモイル基及び $-R^{8p}$ で表される基並びに保護されていてもよい、オキシ基、水酸基、アミノ基、低級アルキルアミノ基、(イミノ低級アルキル)アミノ基、低級アルカノイルアミノ基、低級アルコキシカルボニルアミノ基、(低級アルキルカルバモイル)アミノ基、低級アルキルスルホニルアミノ基、グアニジノ基、カルバモイル基、低級アルキルカルバモイル基及びイミダゾリル基からなる群より選択される置換基を有していてもよい基を意味し； R^{6a} は炭素数 1 ないし 10 のアルキル基、低級アルケニル基、シクロアルキル基、シクロアルキル低級アルキル基、シクロアルケニル低級アルキル基又はアラルキル基を意味し； R^{8p} はジ低級アルキルカルバモイル基及び低級アルコキシカルボニル基並びに保護されていてもよい、水酸基、アミノ基、カルバモイル基、低級アルキルカルバモイル基及びイミダゾリル基からなる群より選択される置換基を有していてもよい低級アルキル基を意味し； k 、 m 、 n 、 s 、 X 及び Y は前記の意味を有する] で表される化合物又はその塩とを反応させ、一般式 [IV-1]

【0116】

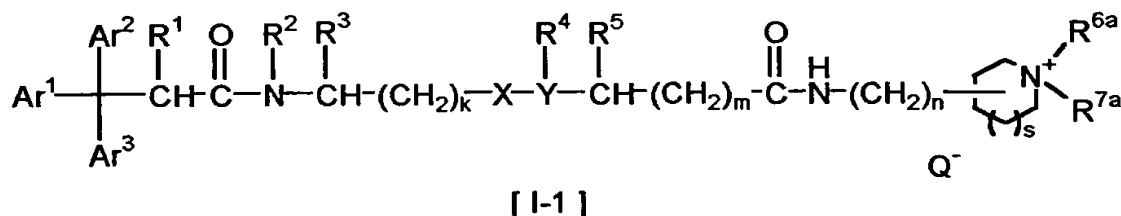
【化25】



[式中、 Z^- は陰イオンを意味し； Ar^{1p} 、 Ar^{2p} 、 Ar^{3p} 、 k 、 m 、 n 、 s 、 R^{1p} 、 R^{2p} 、 R^{3p} 、 R^{4p} 、 R^{5p} 、 R^{6a} 、 R^{7a} 、 X 及び Y は前記の意味を有する] で表される化合物とし、必要に応じ保護基を除去及び／又は陰イオンを交換することにより、一般式 [I-1]

【0117】

【化 2 6】



[式中、 Ar^1 、 Ar^2 、 Ar^3 、 k 、 m 、 n 、 s 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^{6a} 、 R^{7a} 、 X 、 Y 及び Q^- は前記の意味を有する] で表される化合物を製造することができる。

【0 1 1 8】

製造法 1 は、一般式 [I] で表される本発明化合物のうち、式中の R^6 及び R^7 が、それぞれ独立して、炭素数 1 ないし 10 のアルキル基、低級アルケニル基、シクロアルキル基、シクロアルキル低級アルキル基、シクロアルケニル低級アルキル基又はアラルキル基である化合物、すなわち、一般式 [I-1] で表される化合物の製造法である。

【0 1 1 9】

L で表される「脱離基」としては、例えば塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子等のハロゲン原子；メチルスルホニルオキシ基等のアルキルスルホニルオキシ基又は p-トルエンスルホニルオキシ基等のアリールスルホニルオキシ基等が挙げられる。

【0 1 2 0】

上記反応において、反応物質中に反応に関与しないオキシ基、水酸基、アミノ基又はイミノ基等が存在する場合、当該オキシ基、水酸基、アミノ基又はイミノ基は、適宜、オキシ基、水酸基、アミノ基又はイミノ基の保護基で保護した後に反応を行い、反応後に当該保護基を除去することが好ましい。

【0 1 2 1】

「オキシ基の保護基」としては、エチレンケタール、トリメチレンケタール、ジメチルケタール等のアセタール、ケタール等が挙げられる。

【0 1 2 2】

「水酸基の保護基」としては、例えば t e r t -ブチル基等のアルキル基；例

例えばトリメチルシリル基、tert-ブチルジメチルシリル基、tert-ブチルジフェニルシリル基等の置換シリル基；例えばメトキシメチル基、2-メトキシエトキシメチル基等の低級アルコキシメチル基；例えばテトラヒドロピラニル基；例えばトリメチルシリルエトキシメチル基；例えばベンジル基、p-メトキシベンジル基、2,3-ジメトキシベンジル基、o-ニトロベンジル基、p-ニトロベンジル基、トリフェニルメチル基等のアラルキル基；例えばホルミル基、アセチル基等のアシル基等が挙げられ、特にtert-ブチル基、ベンジル基、メトキシメチル基、テトラヒドロピラニル基、トリフェニルメチル基、トリメチルシリルエトキシメチル基、tert-ブチルジメチルシリル基、アセチル基等が好ましい。

【0123】

「アミノ基又はイミノ基の保護基」としては、例えばベンジル基、p-メトキシベンジル基、3,4-ジメトキシベンジル基、o-ニトロベンジル基、p-ニトロベンジル基、ベンズヒドリル基、トリフェニルメチル基等のアラルキル基；例えばホルミル基、アセチル基、プロピオニル基、ブチリル基、ピバロイル基等の低級アルカノイル基；例えばベンゾイル基、例えばフェニルアセチル基、フェノキシアセチル基等のアリールアルカノイル基；例えばメトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、プロピルオキシカルボニル基、tert-ブトキシカルボニル基等の低級アルコキシカルボニル基；例えばベンジルオキシカルボニル基、p-ニトロベンジルオキシカルボニル基、フェネチルオキシカルボニル基等のアラルキルオキシカルボニル基；例えばトリメチルシリル基、tert-ブチルジメチルシリル基等の低級アルキルシリル基；例えばフタロイル基；例えばベンジリデン基、p-クロロベンジリデン基、o-ニトロベンジリデン基等のアラルキリデン基等が挙げられ、特にアセチル基、ピバロイル基、ベンゾイル基、エトキシカルボニル基、ベンジルオキシカルボニル基、tert-ブトキシカルボニル基等が好ましい。

【0124】

一般式 [I I] で表される化合物又はその塩と一般式 [I I I] で表される化合物又はその塩との反応は、通常、式 [I I I] で表される化合物又はその塩 1

モルに対して、式 [I I] で表される化合物又はその塩を 1 モルないし過剰モル、好ましくは大過剰モル用いて、無溶媒中又は反応に悪影響を及ぼさない不活性溶媒中、好ましくは無溶媒中で行われる。

【 0 1 2 5 】

当該不活性溶媒としては、例えばジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン等のエーテル類；ベンゼン、トルエン、クロロベンゼン、キシレン等の芳香族炭化水素類；クロロホルム、ジクロロメタン、ジクロロエタン等のハロゲン化炭化水素類；ジメチルスルホキシド、N，N-ジメチルホルムアミド、アセトニトリル、ヘキサメチルリン酸トリアミド等の非プロトン性極性溶媒、又はそれらの混合溶媒等が挙げられ、特にクロロホルム、アセトニトリルが好ましい。

【 0 1 2 6 】

また、上記反応は反応を円滑に進めるために塩基及び／又は反応助剤の存在下に行うことができる。

【 0 1 2 7 】

当該塩基としては、例えば炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム等のアルカリ金属重炭酸塩；例えば炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等のアルカリ金属炭酸塩；例えばトリメチルアミン、ジエチルアミン、トリエチルアミン、N，N-ジイソプロピルエチルアミン、N-メチルモルホリン、N-メチルピロリジン、N-メチルピペリジン、N，N-ジメチルアニリン、1，8-ジアザビシクロ [5 . 4 . 0] ウンデカ-7-エン (DBU)、1，5-ジアザビシクロ [4 . 3 . 0] ノナ-5-エン (DBN) 等の第 3 級脂肪族アミン；例えばピリジン、4-ジメチルアミノピリジン、ピコリン、ルチジン、キノリン、イソキノリン等の芳香族アミンが挙げられ、特に炭酸カリウム、ジエチルアミン、トリエチルアミン、N，N-ジイソプロピルエチルアミンが好ましい。

【 0 1 2 8 】

当該塩基の使用量は、通常、式 [I I I] の化合物 1 モルに対して、1 モルないし過剰モル、好ましくは 1 ないし 3 モルとすることができる。

【 0 1 2 9 】

上記反応に使用しうる反応助剤としては、例えば、ヨウ化リチウム、ヨウ化ナ

トリウム、ヨウ化カリウム等のアルカリ金属ヨウ化物等が挙げられ、特にヨウ化カリウム等が好ましい。

【0130】

当該反応助剤の使用量は、通常、式 [I I I] の化合物に対して、触媒量ないし過剰量、好ましくは触媒量ないし 1 当量とすることができる。

【0131】

反応温度は、通常、約 0℃ ないし反応に用いる溶媒又は試薬の沸点まで、好ましくは 20℃ ないし反応に用いる溶媒又は試薬の沸点であり、反応時間は、通常、10 分間ないし 48 時間、好ましくは 1 時間ないし 10 時間である。

【0132】

反応終了後、通常、の処理を行い、一般式 [I V-1] で表される化合物の粗生成物を得ることができる。このようにして得られた一般式 [I V-1] で表される化合物を、常法に従って精製し、又は精製することなく、必要に応じて、オキソ基、水酸基、アミノ基又はイミノ基の保護基の除去及び／又は陰イオンの交換を行うことにより、一般式 [I-1] の化合物を製造することができる。

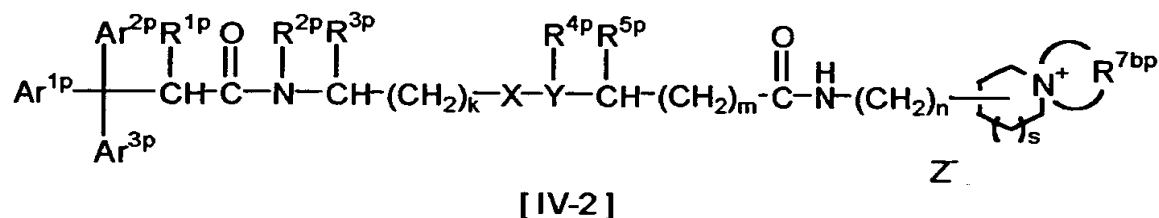
【0133】

保護基の除去法は、当該保護基の種類及び目的化合物 [I-1] の安定性等により異なるが、それ自体公知の方法、例えばプロテクトィブ・グループス・イン・オーガニック・シンセシス (Protective Groups in Organic Synthesis)、T. W. グリーン (T. W. Greene) 著、John Wiley & Sons 社 (1981 年) 等に記載の方法又はそれに準じる方法に従って、例えば酸又は塩基を用いる加溶媒分解、すなわち、例えば 0.01 モルないし大過剰の酸、好ましくはトリフルオロ酢酸、ギ酸、塩酸等、又は等モルないし大過剰の塩基、好ましくは水酸化カリウム、水酸化カルシウム等を作用させる方法；水素化金属錯体等を用いる化学的還元又はパラジウム-炭素触媒、ラネーニッケル触媒等を用いる接触還元等により行われる。

【0134】

一般式 [I-1] の化合物は、ある種又はいくつかの種類の陰イオンを有する化合物として単離した後、当該化合物の陰イオンを別種の所望の陰イオンに交換

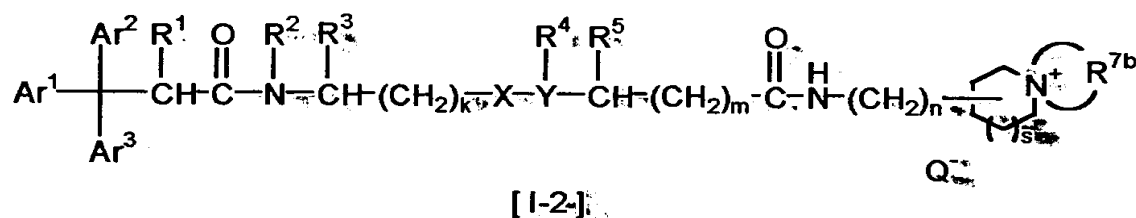
【化 29】



〔式中、 Ar^{1p} 、 Ar^{2p} 、 Ar^{3p} 、 k 、 m 、 n 、 s 、 R^{1p} 、 R^{2p} 、 R^{3p} 、 R^{4p} 、 R^{5p} 、 R^{7bp} 、 X 、 Y 及び Z^- は前記の意味を有する〕で表される化合物とし、必要に応じ保護基を除去及び／又は陰イオンを交換することにより、一般式〔I-2〕

【0140】

【化 30】



〔式中、 R^{7b} はトリメチレン基、テトラメチレン基、2-ブテニレン基、ペンタメチレン基、3-オキサペンタメチレン基又は2,3-エポキシテトラメチレン基であって、オキシ基、水酸基、低級アルキル基及び低級アルコキシ基からなる群より選択される置換基を有していてもよい基を意味し； Ar^1 、 Ar^2 、 Ar^3 、 k 、 m 、 n 、 s 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 Q^- 、 X 及び Y は前記の意味を有する〕で表される化合物を製造することができる。

【0141】

製造法2は、一般式〔I〕で表される本発明化合物のうち、式中の R^6 及び R^7 が一緒になって、トリメチレン基、テトラメチレン基、2-ブテニレン基、ペンタメチレン基、3-オキサペンタメチレン基又は2,3-エポキシテトラメチレン基であって、オキシ基、水酸基、低級アルキル基及び低級アルコキシ基からなる群より選択される置換基を有していてもよい基である化合物、すなわち、一般式〔I-2〕で表される化合物の製造法である。

【0142】

上記反応において、反応物質中に反応に関与しないオキシ基、水酸基、アミノ基又はイミノ基等が存在する場合、当該オキシ基、水酸基、アミノ基又はイミノ基は、適宜、オキシ基、水酸基、アミノ基又はイミノ基の保護基で保護した後に反応を行い、反応後に当該保護基を除去することが好ましい。

【0 1 4 3】

~~オキシ基、水酸基、アミノ基又はイミノ基等に適した保護基については、前記製造法 1 に記載したそれぞれの保護基がそのまま適用できる。~~

【0 1 4 4】

一般式 [V I] で表される化合物又はその塩と一般式 [V] で表される化合物又はその塩との反応は、通常、式 [V I] で表される化合物又はその塩 1 モルに対して、式 [V] で表される化合物又はその塩を 1 モルないし過剰モル、好ましくは 1 ないし 5 モル用いて、反応に悪影響を及ぼさない不活性溶媒中で行われる。

【0 1 4 5】

当該不活性溶媒としては、例えばジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン等のエーテル類；ベンゼン、トルエン、クロロベンゼン、キシレン等の芳香族炭化水素類；クロロホルム、ジクロロメタン、ジクロロエタン等のハロゲン化炭化水素類；ジメチルスルホキシド、N, N-ジメチルホルムアミド、アセトニトリル、ヘキサメチルリン酸トリアミド等の非プロトン性極性溶媒、又はそれらの混合溶媒等が挙げられ、特にクロロホルム、アセトニトリルが好ましい。

【0 1 4 6】

また、上記反応は反応を円滑に進めるために塩基及び／又は反応助剤の存在下に行うことができる。

【0 1 4 7】

当該塩基としては、例えば炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム等のアルカリ金属重炭酸塩；例えば炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等のアルカリ金属炭酸塩；例えばトリメチルアミン、ジエチルアミン、トリエチルアミン、N, N-ジイソプロピルエチルアミン、N-メチルモルホリン、N-メチルピロリジン、N-メチルピペリジン、N, N-ジメチルアニリン、1, 8-ジアザビシクロ [5,

4. 0] ウンデカ-7-エン (DBU)、1, 5-ジアザビシクロ [4. 3. 0] ノナ-5-エン (DBN) 等の第3級脂肪族アミン; 例えばピリジン、4-ジメチルアミノピリジン、ピコリン、ルチジン、キノリン、イソキノリン等の芳香族アミンが挙げられ、特に炭酸カリウム、ジエチルアミン、トリエチルアミン、N, N-ジイソプロピルエチルアミンが好ましい。

【0148】

当該塩基の使用量は、通常、式 [VI] の化合物 1 モルに対して、1 モルないし過剰モル、好ましくは 1 ないし 3 モルとすることができる。

【0149】

上記反応に使用しうる反応助剤としては、例えば、ヨウ化リチウム、ヨウ化ナトリウム、ヨウ化カリウム等のアルカリ金属ヨウ化物等が挙げられ、特にヨウ化カリウム等が好ましい。

【0150】

当該反応助剤の使用量は、通常、式 [VI] の化合物に対して、触媒量ないし過剰量、好ましくは触媒量ないし 1 当量とすることができる。

【0151】

反応温度は、通常、約 0℃ ないし反応に用いる溶媒又は試薬の沸点まで、好ましくは 20℃ ないし反応に用いる溶媒又は試薬の沸点であり、反応時間は、通常、10 分間ないし 48 時間、好ましくは 1 時間ないし 10 時間である。

【0152】

反応終了後、一般式 [IV-2] で表される化合物に保護基が存在する場合、当該保護基を除去した後に、又は生成物に保護基が存在しない場合はそのまま通常の処理を行うか、必要に応じて陰イオンの交換を行い、一般式 [I-2] の化合物を製造することができる。

【0153】

保護基の除去、陰イオンの交換及び後処理等は、前記製造法 1 に記載した方法がそのまま適用できる。

【0154】

上記の方法により得られた一般式 [I-1] 又は [I-2] の化合物の単離・

精製は、例えばシリカゲル、アルミナゲル、吸着樹脂等を用いるカラムクロマトグラフィー、シリカゲル薄層クロマトグラフィー、アルミナゲル薄層クロマトグラフィー、液体クロマトグラフィー、溶媒抽出又は再結晶・再沈澱等の常用の分離手段を単独又は適宜組み合わせるにより達成される。

【0155】

一般式 [I-I]、[I-I-I]、[V] 又は [V-I] で表される化合物は、例えば市販品を用いるか、文献記載の方法 [特願平11-209292号明細書；特開昭62-215588号公報等参照]、参考例記載の方法又はこれらの方法に準じる方法等により製造することができる。

【0156】

本発明の化合物の有用性は、以下に示すムスカリン受容体結合阻害試験及び各種ムスカリン受容体拮抗試験によって実証される。

ムスカリン受容体結合阻害試験

ハーグリーブス (H a r g r e a v e s) らの方法 [Br. J. Pharmacol., 107巻, 494-501頁 (1992年)] を改良して行った。すなわち、CHO細胞に発現させたヒト m_1 、 m_2 、 m_3 、 m_4 及び m_5 のムスカリン性アセチルコリンレセプター (Receptor Biology社製)、0.2 nM [3H] -N-メチルスコポラミン (82 Ci/mmol, New England Nuclear製) 及び被検化合物を0.5 mlの50 mM トリス-塩酸、10 mM $MgCl_2$ 、1 mM EDTA溶液 (pH 7.4) 中で室温 (約20~25℃)、120分間インキュベートした後グラスフィルター (Packard ユニフィルタープレート GF/C) で吸引濾過し、1 mlの氷冷したトリス-塩酸バッファーで4回洗浄した。フィルターを50℃で1時間乾燥後、シンチレーター (Packard マイクロシンチ0) を加えてフィルターに吸着した [3H] -N-メチルスコポラミンの放射活性をマイクロプレートシンチレーションカウンター (Packard トップカウント) で測定した。なお [3H] -N-メチルスコポラミンの受容体非特異的結合は、1 μ M N-メチルスコポラミンを添加して求めた。本発明化合物のムスカリン受容体に対する結合親和性を、チェン及びプルソフ (Cheng and Prusoff) の

方法[Biochem. Pharmacol., 22巻, 3099-3108頁(1973年)]に従って、標識リガンドである $[^3\text{H}]$ -N-メチルスコポラミンの結合を50%抑制する被検化合物の濃度(IC_{50})より算出した解離定数(Ki)により表した。

【0157】

【表1】

表1 ムスカリン m_1 、 m_2 、 m_3 、 m_4 及び m_5 受容体結合阻害作用

	$\text{Ki}(\text{nM})$					選択性(倍)			
	m_1	m_2	m_3	m_4	m_5	m_1/m_3	m_2/m_3	m_4/m_3	m_5/m_3
実施例 6 の化合物	>2500	810	3.2	140	1600	>780	250	44	500
実施例 17 の化合物	110	110	1.3	27	230	85	85	21	180
実施例 19 の化合物	1200	1000	15	360	490	80	67	24	33
実施例 23 の化合物	150	490	4.7	310	850	32	100	66	180
実施例 24 の化合物	450	460	3.5	74	890	130	130	21	250

上記表1に示す結果から明らかなように、本発明の化合物はムスカリン m_1 、 m_2 、 m_4 及び m_5 受容体よりも m_3 受容体に対してはるかに強い結合阻害活性を示した。

【0158】

ムスカリン受容体拮抗試験 (in vitro)

1) 摘出ラット右心房における M_2 受容体拮抗試験

本試験法は常法に従い行った。SD系雄性ラット(300~500g)を脱血致死させ、右心房を摘出した。標本を20mLのクレブス-ヘンゼライト栄養液(95% O_2 , 5% CO_2 通気, 32℃)で満たしたマグヌス管内に初期張力0.5gにて等尺性に懸垂した。拍動数は心拍計を用いて記録した。30分間平衡化した後、カルバコール(10^{-9} ~ 10^{-6}M)を低濃度から3倍用量にて累積的に投与し、拍動数の減少を測定して、コントロールの用量反応曲線を得た。新鮮液にて洗浄し拍動数が回復した後、被験化合物を投与し、その10分後に再びカルバコールを累積的に投与した。カルバコールによる反応は、カルバコール投与前

の拍動数を100%として表した。本発明の化合物処置による用量反応曲線のシフトの程度から、被験化合物の拮抗効力 (K_B 値) を求めた。

【0159】

2) 摘出ラット気管における気道 M_3 受容体拮抗試験

本試験法は常法に従い行った。SD系雄性ラット (300~500 g) を脱血致死させ、気管を摘出した。気管を2 mm幅のリング状にしたのち、腹側軟骨部分を切り開き横切標本を作成した。標本を5 mlのクレブス-ヘンゼライト栄養液 (95% O_2 , 5% CO_2 通気, 32℃) で満たしたマグヌス管内に、初期張力1.0 g、静止張力0.6 gにて懸垂した。標本の張力は等尺性に記録した。1時間平衡化した後、 10^{-4} Mのカルバコールにより2回収縮させ、2回目のカルバコール収縮をリファレンスの収縮とした。新鮮液にて洗浄し基線に戻った後、被験化合物を投与し (あるいは無処置)、その10分後からカルバコール (10^{-8} ~ 10^{-3} M) を3倍用量で累積的に投与し、用量反応曲線を得た。用量反応曲線は各標本におけるリファレンスの収縮を100%として表した。被験化合物処置による用量反応曲線のシフトの程度から、被験化合物の拮抗効力 (K_B 値) を求めた。

【0160】

【表2】

表2 ムスカリン受容体拮抗作用 (in vitro)

	K_B (nM)		選択性 (倍)
	右心房 M_2	気管 M_3	M_2/M_3
実施例6の化合物	41	0.71	58

上記表2に示す結果から明らかなように、本発明の化合物は右心房 M_2 より気管 M_3 の受容体に対しはるかに強く拮抗した。したがって、本発明の化合物は気管 M_3 受容体に、より選択的な化合物である。

【0161】

ムスカリン受容体拮抗試験 (in vivo)

1) M_1 受容体拮抗試験 (頸椎離断ラットにおけるマクニール-A-343 誘発昇圧反応に対する抑制作用)

SD系雄性ラット (300~500 g) は、ペントバルビタール (50 mg/kg) を腹腔内投与することにより麻酔した。喉部切開手術により気道にカニユーレーションを行った。更に、大腿部切開手術により、大腿動静脈をそれぞれ剥離し、カニユーレーションを施した。大腿動脈及び大腿静脈カニユーレは、それぞれ心拍数測定及び薬物投与ルートとした。小動物用人工呼吸器 (タイプ7025, ウゴバジル社) を用いて1回換気量 6 ml/kg 及び呼吸数 90 breath/min の条件下で人工換気を行った。心拍数及び血圧の変化は、圧トランスデューサー (DX-312, 日本光電社) を介して、心拍数計 (AT-601G, 日本光電社) 及び血圧計 (AP-641G, 日本光電社) にて測定した。血圧が安定した後、後頭部より注射針を刺入し頸椎を離断した。平均血圧が 70 mmHg 以下に低下した後に、被験薬物 (薬物処置群) あるいは生理食塩液 (コントロール群) を静脈内投与した。その5分後、マクニール-A-343 (0.3 mg/kg) を静脈内投与し、惹起される昇圧変化を記録した。被験薬物によるマクニール-A-343 誘発昇圧反応に対する抑制効果 (抑制率) は次式にて求めた。

【0162】

【数1】

$$\text{抑制率 (\%)} = \left(1 - \frac{\text{薬物処置群の血圧の変化}}{\text{コントロール群の血圧の変化}}\right) \times 100$$

被験薬物各用量の抑制率より、50%抑制用量 (ED_{50} ; $\mu\text{g/kg}$) を算出し、被験薬物の M_1 受容体拮抗効力として表3に示した。

【0163】

2) M_2 受容体拮抗試験 (ラットにおけるアセチルコリン誘発徐脈反応に対する抑制作用)

SD系雄性ラット (300~500 g) は、ウレタン (1 g/kg) 及び α -

クロラロス (50 mg/kg) を腹腔内投与することにより麻酔した。喉部切開手術により気道、頸動脈及び頸静脈を剥離し、カニューレーションを行った。頸動脈及び頸静脈カニューレは、それぞれ心拍数測定及び薬物投与ルートとした。サクシニルコリン (5 mg/body) 皮下投与により自発呼吸を停止させた後、小動物用人工呼吸器 (モデル 681, ハーバード社) を用いて 1 回換気量 6 ml/kg 及び呼吸数 90 breath/min の条件下で人工換気を行った。心拍数及び血圧の変化は、圧トランスデューサー (DX-312, 日本光電社) を介して、心拍数計 (AP-601G, 日本光電社) 及び血圧計 (AP-641G, 日本光電社) にて測定した。約 10 分間安定させた後、アセチルコリン (10 µg/kg) 静脈内投与による心拍数の変化の平均値を求め、その個体の薬物投与前値 (Pre 値) とした。Pre 値を算出後、被験薬物 (薬物処置群) あるいは生理食塩液 (コントロール群) を静脈内投与した。その 5 分後にアセチルコリンを静脈内投与し、惹起される心拍数の変化を記録した。被験薬物及び生理食塩液によるアセチルコリン誘発徐脈反応の変化 (% of Pre 値) は第 1 式にて求めた。

【0164】

【数 2】

第 1 式:

$$\% \text{ of Pre 値} = \frac{\text{被験薬物 (生理食塩液) 投与後の心拍数の変化}}{\text{被験薬物 (生理食塩液) 投与前の心拍数の変化 (Pre 値)}} \times 100$$

被験薬物によるアセチルコリン誘発徐脈反応に対する抑制効果 (抑制率) は第 2 式にて求めた。

【0165】

【数 3】

$$\text{第 2 式: 抑制率}(\%) = \left(1 - \frac{\% \text{ of Pre 値 (薬物処置群)}}{\% \text{ of Pre 値 (コントロール群)}} \right) \times 100$$

被験薬物各用量の抑制率より、50%抑制用量 (ED₅₀; µg/kg) を算出し、被験薬物の M₂ 受容体拮抗効力として表 3 に示した。

【0166】

3) M_3 受容体拮抗試験(ラットにおけるアセチルコリン誘発気道抵抗上昇反応に対する抑制作用)

SD系雄性ラット(300~500g)は、ウレタン(1g/kg)及び α -クロラロース(50mg/kg)を腹腔内投与することにより麻酔した。喉部切開手術により気道及び頸静脈を剥離し、カニューレーションを行った。頸静脈カニューレは薬物投与ルートとした。サクシニルコリン(5mg/body)皮下投与により自発呼吸を停止させた後、ラットをプレチスモボックス(PLYAN, バクスコ社)に移し、小動物用人工呼吸器(モデル681, ハーバード社)を用いて1回換気量6ml/kg及び呼吸数90breath/minの条件下で人工換気を行った。気流量及び肺胞内圧の測定、気道抵抗及び肺コンプライアンスの算出及び記録を肺機能解析装置(モデル6, バクスコ社)を用いて行った。約10分間安定させた後、アセチルコリン(5.0 μ g/kg)静脈内投与により惹起される気道抵抗値の変化を、5分間隔で2回測定した。2回目のアセチルコリン投与による気道抵抗値の変化を、その個体の薬物投与前値(Pre値)とした。2回目のアセチルコリン誘発反応測定5分後に、被験薬物あるいは生理食塩液を静脈内投与した。更にその5分後、アセチルコリンを投与し、惹起される気道抵抗値の変化を測定した。被験薬物及び生理食塩液によるアセチルコリン誘発気道抵抗上昇反応の変化(% of Pre値)は第1式にて求めた。

【0167】

【数4】

第1式:

$$\% \text{ of Pre 値} = \frac{\text{被験薬物 (生理食塩液) 投与後の気道抵抗値の変化}}{\text{被験薬物 (生理食塩液) 投与前の気道抵抗値の変化 (Pre値)}} \times 100$$

被験薬物によるアセチルコリン誘発気道抵抗上昇反応に対する抑制効果(抑制率)は第2式にて求めた。

【0168】

【数 5】

$$\text{第 2 式：抑制率(\%)} = \left(1 - \frac{\% \text{ of Pre 値 (薬物処置群)}}{\% \text{ of Pre 値 (コントロール群)}} \right) \times 100$$

被験薬物各用量の抑制率より、50%抑制用量 (ED_{50} ; $\mu\text{g}/\text{kg}$) を算出し、被験薬物の M_3 受容体拮抗効力として表 3 に示した。

【0 1 6 9】

【表 3】

表 3 ムスカリン受容体拮抗作用(in vivo)

	ED_{50} ($\mu\text{g}/\text{kg}$ i.v.)			選択性(倍)	
	昇圧 M_1	徐脈 M_2	気道収縮 M_3	M_1/M_3	M_2/M_3
実施例 6 の化合物	> 300	114	2.1	> 143	54
アトロピン	19	5.2	4.3	4.4	1.2

上記表 3 に示す結果から明らかなように、本発明の化合物は in vivo においても高い M_3 選択性を示した。

【0 1 7 0】

4) M_3 受容体拮抗試験 (麻酔イヌにおける気管支拡張作用)

被験薬物吸入投与後の気管支拡張作用は、メサコリン吸入誘発試験における呼吸抵抗上昇反応に対する抑制効果を測定することにより評価した。実験には、12~36ヶ月齢 (10~15 kg) の雄性ビーグル犬を使用した。ペントバルビタール ($30\text{ mg}/\text{kg}$) 静脈内投与により麻酔後、気管カニューレを挿入した。呼吸状態が安定した後に、アストグラフ (TCK-6100H, チェスト社) に接続、3 Hz オシレーション法によるメサコリン吸入誘発試験を行った。吸入誘発薬のメサコリンは、生理食塩水にて、 $40000\text{ }\mu\text{g}/\text{ml}$ より順次 20000、10000、5000、2500、1250、625、312.5、156、78 $\mu\text{g}/\text{ml}$ の 10 段階の濃度に希釈した。このメサコリン溶液をアストグラフ中のネブライザー (噴霧器) を用い、低濃度より 1 分間ずつ吸入させ、呼

吸抵抗の変化を連続的に描記した。呼吸抵抗が初期値の2倍になるメサコリン濃度をメサコリン反応閾値とした。被験薬物評価前に、薬物無処置下のメサコリン反応閾値¹⁾を1週間間隔で少なくとも2回以上測定し、再現性のある反応を示すイヌを選別した。

【0171】

被験薬物(1mg/ml)の吸入投与は、ペントバルビタール麻酔(30mg/kg, i. v.)下、アストグラフのネブライザーを用いて10分間行った。吸入投与後、ペントバルビタールを必要に応じて追加投与し、麻酔を維持した。吸入投与4時間後に、メサコリン吸入誘発試験を行い、被験薬物投与後のメサコリン反応閾値²⁾を測定した。被験薬物の気管支拡張作用(shift値)は、次式より求めた。

【0172】

【数6】

$$\text{shift値} = \frac{\text{薬物投与後のメサコリン反応閾値}^{2)} \div \text{薬物無処置下のメサコリン反応閾値}^{1)}}{1}$$

【0173】

【表4】

表4 ムスカリン受容体拮抗作用(in vivo: 麻酔イヌ)

	Shift (fold)
	気道収縮 M ₃
実施例 6 の化合物	20.2
実施例 24 の化合物	> 40.0

上記表4に示す結果から明らかなように、本発明の化合物は強い気管支拡張作用及び持続性を示した。

【0174】

以上のとおり、本発明の式[I]の化合物は、強力かつ選択的なムスカリンM

M_3 受容体拮抗作用を示す。したがって、副作用の少ない安全な医薬として、ムスカリン M_3 受容体が関与する各種の疾患、殊に、例えば慢性閉塞性肺疾患、慢性気管支炎、喘息、慢性気道閉塞、肺繊維症、肺気腫及び鼻炎等の呼吸器系疾患；過敏性腸症候群、痙攣性大腸炎、胃十二指腸潰瘍、消化管の痙攣又は運動機能亢進、憩室炎及び消化器系平滑筋れん縮に伴う疼痛等の消化器疾患；神経性頻尿、神経因性膀胱、夜尿症、不安定膀胱、膀胱痙攣若しくは慢性膀胱炎等の疾患における尿失禁、尿意切迫感及び頻尿等の排尿障害を伴う泌尿器系疾患；及び乗り物酔い等の処置のために、患者に対し経口的又は非経口的に投与することができる。

【0175】

本発明の化合物は、上記の如き疾患の治療又は予防のために実際に使用するに際して、常法に従い、薬学的に許容されうる添加剤とともに、投与に適した剤形に製剤化することができる。該添加剤としては、製剤分野において通常用いられる各種の添加剤が使用可能であり、例えばゼラチン、乳糖、白糖、酸化チタン、デンプン、結晶セルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、トウモロコシデンプン、マイクロクリスタリンワックス、白色ワセリン、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム、無水リン酸カルシウム、クエン酸、クエン酸三ナトリウム、ヒドロキシプロピルセルロース、ソルビトール、ソルビタン脂肪酸エステル、ポリソルベート、ショ糖脂肪酸エステル、ポリオキシエチレン、硬化ヒマシ油、ポリビニルピロリドン、ステアリン酸マグネシウム、軽質無水ケイ酸、タルク、植物油、ベンジルアルコール、アラビアゴム、プロピレングリコール、ポリアルキレングリコール、シクロデキストリン又はヒドロキシプロピルシクロデキストリン等が挙げられる。

【0176】

これらの添加剤を用いて製剤化される剤形としては、例えば錠剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤若しくは坐剤等の固形製剤；例えばシロップ剤、エリキシル剤、注射剤等の液体製剤等が挙げられ、これらは、製剤分野における通常の方法に従って調製することができる。なお、液体製剤は、用時に水又は他の適当な媒体に溶解又は懸濁させる形のものであってもよい。また、特に注射剤は、予め生理食塩水又はブドウ糖液に溶解又は懸濁させた形態であっててもよく、又は用時に生理

食塩水又はブドウ糖液に溶解又は懸濁させて用いる粉末形態であってもよく、更に場合によっては緩衝剤や保存剤を含有させてもよい。

【0177】

また、経口投与製剤としては、通常の錠剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤等の他、エアロゾル若しくは乾燥粉末吸入剤形又は香料若しくは着色剤を含むエリキシル剤若しくは懸濁液の形とすることができる。

【0178】

これらの製剤は、本発明の化合物を全薬剤の1.0～100重量%、好ましくは1.0～60重量%の割合で含有することができる。これらの製剤は、また、治療上有効な他の化合物を含んでいてもよい。

【0179】

本発明の化合物を薬剤として使用する場合、その投与量及び投与回数は、患者の性別、年齢、体重、症状の程度及び目的とする治療効果の種類と範囲等により異なるが、一般に経口投与の場合、成人1日あたり、0.1～100mg/kgを1～数回に分けて、また非経口投与の場合は、0.001～10mg/kgを1～数回に分けて投与するのが好ましい。

【0180】

【発明の実施の形態】

【0181】

【実施例】

実施例を挙げて本発明を更に具体的に説明するが、本発明はこれらによって何ら限定されるものではない。

実施例1

(3S)-3-({(2R)-1-((2S,4R)-4-ヒドロキシ-1-(3,3,3-トリフェニルプロパノイル)-2-ピロリジニル}カルボニル)-2-ピロリジニル}カルボニル)アミノ}メチル)-1,1-ジメチルピペリジニウム ブロミドの製造

(2R)-1-{(2S,4R)-4-ヒドロキシ-1-(3,3,3-トリフェニルプロパノイル)ピロリジン-2-イル}カルボニル-N-{(3S)

-1-メチル-3-ピペリジル) メチル} ピロリジン-2-カルボキサミド 15 mg に、10% 臭化メチルーアセトニトリル 0.5 ml を室温にて加え、12 時間攪拌した。反応液の溶媒を減圧留去し、得られた残渣を分取用薄層クロマトグラフィー (Aluminium oxide 60 F₂₅₄, Art 5713 (メルク社製)、クロロホルム/メタノール=18/1) にて精製し、表題化合物 15 mg を白色固体として得た。

【0182】

¹H-NMR (CDCl₃, δ ppm) : 0.86-2.30 (12H, m), 2.62-3.80 (17H, m), 3.87-3.98 (1H, m), 4.36-4.48 (1H, m), 4.49-4.62 (2H, m), 7.10-7.36 (15H, m), 7.42-7.54 (1H, m)

ESI-MS (m/e, (C₃₉H₄₉N₄O₄)⁺として) : 637

実施例 2

(3S)-1,1-ジエチル-3-(((2R)-1-((2S,4R)-4-ヒドロキシ-1-(3,3,3-トリフェニルプロパノイル)-2-ピロリジニル)カルボニル)-2-ピロリジニル)カルボニル)アミノ)メチル)ピペリジニウム クロリドの製造

(2R)-N-(((3S)-1-エチル-3-ピペリジル)メチル)-1-(((2S,4R)-4-ヒドロキシ-1-(3,3,3-トリフェニルプロパノイル)ピロリジン-2-イル)カルボニル)ピロリジン-2-カルボキサミド 22 mg にヨウ化エチル 1 ml を室温にて加え、70℃にて2時間加熱攪拌した。反応液をクロロホルムで希釈した後、溶媒を減圧留去し、得られた残渣を超純水 0.6 ml/メタノール 0.1 ml 溶液とし、逆相中圧液体クロマトグラフィー [ODS-AQ 120-S50 (YMC社製)] 上に展開した。飽和食塩水 20 ml 水溶液を流した後、超純水 150 ml にて洗浄し、メタノール/水=1/1 より表題化合物を溶出することで精製と陰イオンの交換を行い、表題化合物 21 mg を白色固体として得た。

【0183】

¹H-NMR (CDCl₃, δ ppm) : 0.82-2.30 (18H, m),

2.50-3.88 (16H, m), 4.37-4.52 (3H, m), 7.13-7.36 (15H, m), 7.57-7.64 (1H, m)

ESI-MS (m/e, $(C_{41}H_{53}N_4O_4)^+$ として) : 665

実施例 3

(3S)-3-({(2R)-1-((2S, 4R)-4-ヒドロキシ-1-(3, 3, 3-トリフェニルプロパノイル)-2-ピロリジニル)カルボニル}-2-ピロリジニル)カルボニル)アミノ}メチル)-1, 1-ジプロピルピペリジニウム ヨーゾドの製造

(2R)-1-{{(2S, 4R)-4-ヒドロキシ-1-(3, 3, 3-トリフェニルプロパノイル)ピロリジン-2-イル}カルボニル-N-{{(3S)-1-プロピル-3-ピペリジル}メチル}ピロリジン-2-カルボキサミド} 4.9 mg にヨウ化プロピル 1 ml を室温にて加え、100℃にて15時間加熱攪拌した。反応液をクロロホルムで希釈した後、溶媒を減圧留去し、得られた残渣を分取用薄層クロマトグラフィー (Aluminum oxide 60 F₂₅₄, Art 5713 (メルク社製)、クロロホルム/メタノール=18*/1) にて精製し、表題化合物 4.1 mg を淡黄色固体として得た。

【0184】

¹H-NMR (CDCl₃, δ ppm) : 0.84-0.92 (1H, m), 1.01 (3H, t, J=7.1 Hz), 1.06 (3H, t, J=7.1 Hz), 1.16-1.37 (3H, m), 1.52-2.12 (11H, m), 2.18-2.39 (2H, m), 2.77-2.93 (3H, m), 3.08-3.33 (3H, m), 3.35-3.73 (6H, m), 3.50 (1H, d, J=14.8 Hz), 3.82-3.90 (1H, m), 3.94 (1H, d, J=14.8 Hz), 4.31-4.40 (2H, m), 4.45-4.60 (1H, m), 7.15-7.40 (15H, m), 7.58-7.66 (1H, m)

ESI-MS (m/e, $(C_{43}H_{57}N_4O_4)^+$ として) : 693

実施例 4

(3S)-1, 1-ジシクロプロピルメチル-3-({(2R)-1-({(2S, 4R)-4-ヒドロキシ-1-(3, 3, 3-トリフェニルプロパノイル)-2-ピロリジニル)カルボニル}-2-ピロリジニル)カルボニル)アミノ}メチル)-1, 1-ジプロピルピペリジニウム ヨーゾドの製造

{ (2S, 4R) - 4-ヒドロキシ-1- (3, 3, 3-トリフェニルプロパノイル) - 2-ピロリジニル } カルボニル) - 2-ピロリジニル } カルボニル) アミノ } メチル) ピペリジニウム プロミドの製造

(2R) - N - { ((3S) - 1-シクロプロピルメチル-3-ピペリジル) メチル } - 1 - { (2S, 4R) - 4-ヒドロキシ-1- (3, 3, 3-トリフェニルプロパノイル) ピロリジン-2-イル } カルボニルピロリジン-2-カルボキサミド及び臭化シクロプロピルメチルを用い、実施例3と同様の方法にて表題化合物を製造し、白色固体として得た。

【0185】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ ppm) : 0.68-1.77 (18H, m), 1.80-2.20 (4H, m), 2.22-2.36 (1H, m), 2.64-2.78 (1H, m), 2.90-3.10 (2H, m), 3.30-3.70 (8H, m), 3.52 (1H, d, $J=14.8\text{ Hz}$), 3.72-4.01 (2H, m), 3.88 (1H, d, $J=14.8\text{ Hz}$), 4.36-4.60 (3H, m), 7.16-7.43 (15H, m), 7.49-7.70 (1H, m)

ESI-MS (m/e , $(\text{C}_{45}\text{H}_{57}\text{N}_4\text{O}_4)^+$ として) : 717

実施例5

(3R) - 3 - ({ ({ (2R) - 1 - ({ (2S, 4R) - 4-ヒドロキシ-1- (3, 3, 3-トリフェニルプロパノイル) - 2-ピロリジニル } カルボニル) - 2-ピロリジニル } カルボニル) アミノ } メチル) - 1, 1-ジメチルピペリジニウム プロミドの製造

(2R) - 1 - { (2S, 4R) - 4-ヒドロキシ-1- (3, 3, 3-トリフェニルプロパノイル) ピロリジン-2-イル } カルボニル-N - { ((3R) - 1-メチル-3-ピペリジル) メチル } ピロリジン-2-カルボキサミドを用い、実施例1と同様の方法にて表題化合物を製造し、白色固体として得た。

【0186】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ ppm) : 0.83-2.07 (9H, m), 2.12-2.34 (3H, m), 2.48-2.70 (2H, m), 2.86-

3.01 (2H, m), 3.10-3.47 (8H, m), 3.50-3.80 (2H, m), 3.55 (1H, d, $J=14.8$ Hz), 3.71 (1H, d, $J=14.8$ Hz), 3.96-4.12 (2H, m), 4.30-4.40 (1H, m), 4.55-4.62 (1H, m), 4.67-4.76 (1H, m), 7.10-7.38 (15H, m), 7.58-7.68 (1H, m)

FAB-MS (m/e , $(C_{39}H_{49}N_4O_4)^+$ として) : 637

実施例 6

(3R)-1, 1-ジエチル-3-((((2R)-1-(((2S, 4R)-4-ヒドロキシ-1-(3, 3, 3-トリフェニルプロパノイル)-2-ピロリジニル}カルボニル)-2-ピロリジニル}カルボニル)アミノ}メチル)ピペリジニウム クロリドの製造

(2R)-N- { ((3R)-1-エチル-3-ピペリジル)メチル } -1- { ((2S, 4R)-4-ヒドロキシ-1-(3, 3, 3-トリフェニルプロパノイル)ピロリジン-2-イル)カルボニルピロリジン-2-カルボキサミドを用い、実施例 2 と同様の方法にて表題化合物を製造し、白色固体として得た。

【0187】

1H -NMR ($CDCl_3$, δ ppm) : 0.89-1.46 (10H, m), 1.68-2.10 (6H, m), 2.20-2.30 (2H, m), 2.34-2.50 (2H, m), 3.05-3.90 (12H, m), 3.60 (1H, d, $J=15.7$ Hz), 3.71 (1H, d, $J=15.7$ Hz), 4.37-4.45 (1H, m), 4.52-4.67 (2H, m), 7.13-7.40 (15H, m), 7.58-7.69 (1H, m)

FAB-MS (m/e , $(C_{41}H_{53}N_4O_4)^+$ として) : 665

実施例 7

(3R)-1, 1-ジアリル-3-((((2R)-1-(((2S, 4R)-4-ヒドロキシ-1-(3, 3, 3-トリフェニルプロパノイル)-2-ピロリジニル}カルボニル)-2-ピロリジニル}カルボニル)アミノ}メチル)ピペリジニウム ブロミドの製造

(2R)-N- { ((3R)-1-アリル-3-ピペリジル)メチル } -1-

{(2S, 4R)-4-ヒドロキシ-1-(3, 3, 3-トリフェニルプロパノイル)ピロリジン-2-イル}カルボニルピロリジン-2-カルボキサミド及び臭化アリルを用い、実施例1と同様の方法にて表題化合物を製造し、白色泡状物質として得た。

【0188】

~~$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ ppm) : 0.80-2.28 (13H, m), 2.52-2.65 (1H, m), 2.66-2.78 (1H, m), 2.78-2.96 (1H, m), 3.00-3.12 (1H, m), 3.20-3.49 (4H, m), 3.50 (1H, d, $J=14.3\text{ Hz}$), 3.72 (1H, d, $J=14.3\text{ Hz}$), 3.76-3.86 (1H, m), 3.88-4.07 (3H, m), 4.18-4.30 (1H, m), 4.30-4.42 (2H, m), 4.50-4.60 (2H, m), 5.70-5.78 (2H, m), 5.79-5.88 (1H, m), 5.90-6.10 (2H, m), 7.16-7.38 (15H, m), 7.62-7.70 (1H, m)~~

FAB-MS (m/e , $(\text{C}_{43}\text{H}_{53}\text{N}_4\text{O}_4)^+$ として) : 689

実施例 8

(3R)-3-({(2R)-1-({(2S, 4R)-4-ヒドロキシ-1-(3, 3, 3-トリフェニルプロパノイル)-2-ピロリジニル}カルボニル)-2-ピロリジニル}カルボニル)アミノ}メチル)-1, 1-ジプロピルピペリジニウム クロリドの製造

(2R)-1-({(2S, 4R)-4-ヒドロキシ-1-(3, 3, 3-トリフェニルプロパノイル)ピロリジン-2-イル}カルボニル-N-({(3R)-1-プロピル-3-ピペリジル)メチル}ピロリジン-2-カルボキサミド及びヨウ化プロピルを用い、実施例2と同様の方法にて表題化合物を製造し、淡黄色固体として得た。

【0189】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ ppm) : 0.80-2.10 (19H, m), 2.15-2.32 (2H, m), 2.48-2.60 (2H, m), 2.90-3.00 (2H, m), 3.01-3.59 (9H, m), 3.53 (1H,

d, $J=14.6\text{ Hz}$), 3.63-3.80 (1H, m), 3.75 (1H, d, $J=14.6\text{ Hz}$), 3.88-3.98 (1H, m), 4.30-4.38 (1H, m), 4.55-4.70 (2H, m), 7.15-7.43 (15H, m), 7.67-7.77 (1H, m)

ESI-MS (m/e , $(C_{43}H_{57}N_4O_4)^+$ として): 693

実施例 9

(3R)-1-ブチル-3-((2R)-1-((2S, 4R)-4-ヒドロキシ-1-(3, 3, 3-トリフェニルプロパノイル)-2-ピロリジニル)カルボニル)-2-ピロリジニル}カルボニル)アミノ}メチル)-1-メチルピペリジニウム ブロミドの製造

(2R)-N-((3R)-1-ブチル-3-ピペリジル)メチル)-1-((2S, 4R)-4-ヒドロキシ-1-(3, 3, 3-トリフェニルプロパノイル)ピロリジン-2-イル)カルボニルピロリジン-2-カルボキサミドを用い、実施例 1 と同様の方法にて表題化合物を製造し、白色泡状物質として得た。

【0190】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , $\delta\text{ ppm}$): 0.82-2.17 (15H, m), 2.18-2.39 (3H, m), 2.72-2.84 (2H, m), 2.85-3.12 (3H, m), 3.13-3.78 (9H, m), 3.52 (1H, d, $J=14.4\text{ Hz}$), 3.71 (1H, d, $J=14.4\text{ Hz}$), 3.83-4.06 (2H, m), 4.32-4.40 (1H, m), 4.49-4.82 (2H, m), 7.16-7.40 (15H, m), 7.56-7.75 (1H, m)

FAB-MS (m/e , $(C_{42}H_{55}N_4O_4)^+$ として): 679

実施例 10

(3R)-3-((2R)-1-((2S, 4R)-4-ヒドロキシ-1-(3, 3, 3-トリフェニルプロパノイル)-2-ピロリジニル)カルボニル)-2-ピロリジニル}カルボニル)アミノ}メチル)-1-メチル-1-(2-メチルブチル)ピペリジニウム ブロミドの製造

(2R)-1-((2S, 4R)-4-ヒドロキシ-1-(3, 3, 3-トリ

フェニルプロパノイル) ピロリジン-2-イル} カルボニル-N- { ((3R)-1-(2-メチルブチル)-3-ピペリジル) メチル} ピロリジン-2-カルボキサミドを用い、実施例1と同様の方法にて表題化合物を製造し、白色固体として得た。

【0191】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ ppm) : 0.70-2.20 (18H, m), 2.22-2.50 (2H, m), 2.78-3.05 (4H, m), 3.06-3.80 (10H, m), 3.53 (1H, d, $J=14.1\text{ Hz}$), 3.69 (1H, d, $J=14.1\text{ Hz}$), 3.83-3.95 (1H, m), 4.08-4.23 (1H, m), 4.32-4.80 (3H, m), 7.10-7.47 (15H, m), 7.48-7.80 (1H, m)

FAB-MS (m/e , $(\text{C}_{43}\text{H}_{57}\text{N}_4\text{O}_4)^+$ として) : 693

実施例 11

(1R^{*}, 3R)-及び(1S^{*}, 3R)-3-({ ({ (2R)-1-({ (2S, 4R)-4-ヒドロキシ-1-(3, 3, 3-トリフェニルプロパノイル)-2-ピロリジニル} カルボニル)-2-ピロリジニル} カルボニル) アミノ } メチル)-1-メチル-1-ペンチルピペリジニウム プロミドの製造

(2R)-1- { (2S, 4R)-4-ヒドロキシ-1-(3, 3, 3-トリフェニルプロパノイル) ピロリジン-2-イル} カルボニル-N- { ((3R)-1-ペンチル-3-ピペリジル) メチル} ピロリジン-2-カルボキサミドを用い、実施例1と同様の操作を行った後、ジアステレオマーを分離し、低極性物質として、便宜上、(1R^{*})-体と命名した表題化合物を白色固体として、高極性物質として、便宜上、(1S^{*})-体と命名した表題化合物を白色固体として、それぞれ得た。

【0192】

(1R^{*})-体

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ ppm) : 0.86-1.21 (4H, m), 1.28-1.47 (4H, m), 1.50-2.17 (13H, m), 2.20-2.37 (2H, m), 2.68-2.78 (1H, m), 2.88-3.0

3 (2H, m), 3.04-3.20 (1H, m), 3.25 (3H, s), 3.34-3.68 (4H, m), 3.51 (1H, d, J=14.1 Hz), 3.73 (1H, d, J=14.1 Hz), 3.98-4.08 (2H, m), 4.28-4.40 (1H, m), 4.50-4.61 (2H, m), 7.18-7.40 (15H, m), 7.58-7.65 (1H, m)

~~FAB-MS (m/e, (C₄₃H₅₇N₄O₄)⁺として): 693~~

(1S*)-体

¹H-NMR (CDCl₃, δ ppm): 0.88-1.08 (4H, m), 1.28-1.42 (4H, m), 1.43-2.02 (10H, m), 2.08-2.37 (4H, m), 2.97-3.10 (2H, m), 3.15 (3H, s), 3.16-3.63 (7H, m), 3.58 (1H, d, J=15.5 Hz), 3.71 (1H, d, J=15.5 Hz), 3.84-3.92 (1H, m), 3.92-4.03 (1H, m), 4.38-4.42 (1H, m), 4.58-4.63 (1H, m), 4.76 (1H, t, J=8.3 Hz), 7.15-7.39 (15H, m), 7.66-7.73 (1H, m)

~~FAB-MS (m/e, (C₄₃H₅₇N₄O₄)⁺として): 693~~

実施例12

(1R*, 3R)-及び(1S*, 3R)-3-((2R)-1-((2S, 4R)-4-ヒドロキシ-1-(3, 3, 3-トリフェニルプロパノイル)-2-ピロリジニル}カルボニル)-2-ピロリジニル}カルボニル)アミノ}メチル)-1-メチル-1-オクチルピペリジニウム ブロミドの製造

(2R)-1-((2S, 4R)-4-ヒドロキシ-1-(3, 3, 3-トリフェニルプロパノイル)ピロリジン-2-イル}カルボニル-N-((3R)-1-オクチル-3-ピペリジル)メチル}ピロリジン-2-カルボキサミドを用い、実施例1と同様の操作を行った後、ジアステレオマーを分離し、低極性物質として、便宜上、(1R*)-体と命名した表題化合物を白色泡状物質として、高極性物質として、便宜上、(1S*)-体と命名した表題化合物を白色固体として、それぞれ得た。

【0193】

(1R*)-体

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ ppm) : 0.87 (3H, t, $J=6.7\text{ Hz}$), 0.98-2.38 (26H, m), 2.73-2.98 (3H, m), 3.02-3.14 (1H, m), 3.22 (3H, s), 3.37-3.62 (4H, m), 3.52 (1H, d, $J=14.2\text{ Hz}$), 3.72 (1H, d, $J=14.2\text{ Hz}$), 3.93-4.08 (2H, m), 4.30-4.38 (1H, m), 4.50-4.60 (2H, m), 7.18-7.40 (15H, m), 7.58-7.65 (1H, m)

FAB-MS (m/e , $(\text{C}_{46}\text{H}_{63}\text{N}_4\text{O}_4)^+$ として) : 735

(1S*)-体

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ ppm) : 0.87 (3H, t, $J=6.7\text{ Hz}$), 0.92-1.10 (1H, m), 1.18-2.05 (21H, m), 2.10-2.40 (4H, m), 2.75-3.60 (8H, m), 3.15 (3H, s), 3.58 (1H, d, $J=15.4\text{ Hz}$), 3.72 (1H, d, $J=15.4\text{ Hz}$), 3.79-3.90 (1H, m), 3.93-4.06 (1H, m), 4.34-4.45 (1H, m), 4.49-4.82 (2H, m), 7.15-7.38 (15H, m), 7.56-7.75 (1H, m)

FAB-MS (m/e , $(\text{C}_{46}\text{H}_{63}\text{N}_4\text{O}_4)^+$ として) : 735

実施例 13

(3R)-1, 1-ジシクロプロピルメチル-3-({((2R)-1-((2S, 4R)-4-ヒドロキシ-1-(3, 3, 3-トリフェニルプロパノイル)-2-ピロリジニル} カルボニル)-2-ピロリジニル} カルボニル) アミノ} メチル) ピペリジニウム ブロミドの製造

(2R)-N-{ ((3R)-1-シクロプロピルメチル-3-ピペリジル) メチル} -1-{ (2S, 4R)-4-ヒドロキシ-1-(3, 3, 3-トリフェニルプロパノイル) ピロリジン-2-イル} カルボニルピロリジン-2-カルボキサミドを用い、実施例4と同様の方法にて表題化合物を製造し、白色泡状物質として得た。

【0194】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ ppm) : 0.54-0.70 (3H, m), 0.73-0.85 (2H, m), 0.88 (4H, t, $J=6.6\text{ Hz}$), 1.00-2.25 (13H, m), 2.47-2.60 (1H, m), 2.70-2.84 (2H, m), 2.92-3.10 (2H, m), 3.38-3.75 (8H, m), 3.78-3.98 (3H, m), 4.20-4.40 (1H, m), 4.40-4.50 (1H, m), 4.52-4.58 (1H, m), 7.16-7.42 (15H, m), 7.83-7.91 (1H, m)

FAB-MS (m/e , $(\text{C}_{45}\text{H}_{57}\text{N}_4\text{O}_4)^+$ として) : 717

実施例 14

(1R^{*}, 3R) - 及び (1S^{*}, 3R) - 1-シクロヘキシルメチル-3- ({ ({ (2R) - 1- ({ (2S, 4R) - 4-ヒドロキシ-1- (3, 3, 3-トリフェニルプロパノイル) - 2-ピロリジニル } カルボニル) - 2-ピロリジニル } カルボニル) アミノ } メチル) - 1-メチルピペリジニウム プロミド
の製造

(2R) - N - { ((3R) - 1-シクロヘキシルメチル-3-ピペリジル) メチル } - 1 - { (2S, 4R) - 4-ヒドロキシ-1- (3, 3, 3-トリフェニルプロパノイル) ピロリジン-2-イル } カルボニルピロリジン-2-カルボキサミドを用い、実施例 1 と同様の操作を行った後、ジアステレオマーを分離し、低極性物質として、便宜上、(1R^{*}) - 体と命名した表題化合物を白色固体として、高極性物質として、便宜上、(1S^{*}) - 体と命名した表題化合物を白色固体として、それぞれ得た。

【0195】

(1R^{*}) - 体

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ ppm) : 1.02-2.23 (21H, m), 2.30-2.40 (1H, m), 2.67-2.78 (1H, m), 2.83-3.02 (3H, m), 3.20-3.37 (5H, m), 3.38-3.65 (5H, m), 3.56 (1H, d, $J=14.4\text{ Hz}$), 3.70 (1H, d, $J=14.4\text{ Hz}$), 3.84-4.02 (1H, m), 4.10-4.19 (1H, m), 4.30-4.38 (1H, m), 4.40-4.49 (2H

, m), 7.15-7.40 (15H, m), 7.50-7.60 (1H, m)

FAB-MS (m/e, (C₄₅H₅₉N₄O₄)⁺として) : 719

(1S*)-体

¹H-NMR (CDCl₃, δ ppm) : 0.80-2.07 (18H, m),
2.18-2.38 (4H, m), 2.72-3.36 (10H, m), 3.3
~~8-3.50 (4H, m), 3.56 (1H, d, J=14.9Hz), 3.7~~
3 (1H, d, J=14.9Hz), 3.76-3.85 (1H, m), 4.0
2-4.12 (1H, m), 4.33-4.40 (1H, m), 4.60 (1H
, d, J=6.6Hz), 4.77 (1H, t, J=8.1Hz), 7.12-
7.40 (15H, m), 7.77 (1H, t, J=5.7Hz)

FAB-MS (m/e, (C₄₅H₅₉N₄O₄)⁺として) : 719

実施例 15

(3R)-1-シクロヘプチルメチル-3-({((2R)-1-((2S, 4R)-4-ヒドロキシ-1-(3,3,3-トリフェニルプロパノイル)-2-ピロリジニル}カルボニル)-2-ピロリジニル}カルボニル)アミノ}メチル)-1-メチルピペリジニウム プロミドの製造

(2R)-N-{ ((3R)-1-シクロヘプチルメチル-3-ピペリジルメチル) -1- { (2S, 4R)-4-ヒドロキシ-1-(3,3,3-トリフェニルプロパノイル)ピロリジン-2-イル}カルボニルピロリジン-2-カルボキサミドを用い、実施例1と同様の方法を行うことにより、表題化合物を製造し、白色固体として得た。

【0196】

¹H-NMR (CDCl₃, δ ppm) : 0.83-1.35 (6H, m), 1.36-2.02 (14H, m), 2.03-2.21 (3H, m), 2.22-2.64 (2H, m), 2.80-3.00 (4H, m), 3.08-3.30 (5H, m), 3.31-3.74 (4H, m), 3.54 (1H, d, J=14.5Hz), 3.68 (1H, d, J=14.5Hz), 3.82-3.95 (1H, m), 4.09-4.18 (1H, m), 4.33-4.78 (3H, m), 7.10-7.39 (15H, m), 7.47-7.72 (1H, m)

FAB-MS (m/e , $(C_{46}H_{61}N_4O_4)^+$ として) : 733

実施例 16

(3R)-1, 1-ジエチル-3-({ ({ (2R)-1-({ (2S, 3R, 4S)-3, 4-ジヒドロキシ-1-(3, 3, 3-トリフェニルプロパノイル)-2-ピロリジニル} カルボニル)-2-ピロリジニル} カルボニル) アミノ} メチル) ピペリジニウム クロリドの製造

(2R)-N- { ((3R)-1-エチル-3-ピペリジル) メチル } -1- { (2S, 3R, 4S)-3, 4-ジヒドロキシ-1-(3, 3, 3-トリフェニルプロパノイル) ピロリジン-2-イル } カルボニルピロリジン-2-カルボキサミドを用い、実施例2と同様の方法を行うことにより、表題化合物を製造し、白色固体として得た。

【0197】

1H -NMR ($CDCl_3$, δ ppm) : 0.85-2.40 (16H, m), 2.92-3.78 (16H, m), 4.18-4.35 (3H, m), 4.43-4.58 (2H, m), 7.10-7.35 (15H, m), 7.48-7.65 (1H, m)

FAB-MS (m/e , $(C_{41}H_{53}N_4O_5)^+$ として) : 681

実施例 17

(3R)-1, 1-ジエチル-3-({ ({ (2R)-1-({ (2S, 4R)-4-ヒドロキシ-1-{3, 3, 3-トリス(4-クロロフェニル)プロパノイル}-2-ピロリジニル} カルボニル)-2-ピロリジニル} カルボニル) アミノ} メチル) ピペリジニウム クロリドの製造

(2R)-N- { ((3R)-1-エチル-3-ピペリジル) メチル } -1- { (2S, 4R)-4-ヒドロキシ-1-{3, 3, 3-トリス(4-クロロフェニル)プロパノイル} ピロリジン-2-イル } カルボニルピロリジン-2-カルボキサミドを用い、実施例2と同様の方法を行うことにより、表題化合物を製造し、白色固体として得た。

【0198】

1H -NMR ($CDCl_3$, δ ppm) : 1.26 (6H, t, $J = 7.1$ Hz

), 1.32-2.19 (1H, m), 2.20-2.35 (2H, m), 2.38-2.49 (1H, m), 3.17-3.85 (12H, m), 3.92-4.03 (1H, m), 4.16-4.30 (1H, m), 4.39-4.44 (1H, m), 4.56-4.60 (1H, m), 4.72-4.81 (1H, m), 7.06-7.18 (6H, m), 7.20-7.30 (6H, m), 7.60-7.67 (1H, m)

ESI-MS (m/e, $(C_{41}H_{50}Cl_3N_4O_4)^+$ として): 767

実施例 18

(3R)-1, 1-ジエチル-3-((((2R)-1-(((2S, 4R)-4-ヒドロキシ-1-{3, 3, 3-トリス(4-エチルフェニル)プロパノイル}-2-ピロリジニル)カルボニル)-2-ピロリジニル)カルボニル)アミノ}メチル)ピペリジニウム クロリドの製造

(2R)-N-{ ((3R)-1-エチル-3-ピペリジル)メチル}-1-((2S, 4R)-4-ヒドロキシ-1-{3, 3, 3-トリス(4-エチルフェニル)プロパノイル}ピロリジン-2-イル)カルボニルピロリジン-2-カルボキサミドを用い、実施例2と同様の方法を行うことにより、表題化合物を製造し、白色固体として得た。

【0199】

1H -NMR ($CDCl_3$, δ ppm): 0.82-1.20 (3H, m), 1.22 (9H, t, $J=7.5$ Hz), 1.30-2.55 (17H, m), 2.61 (6H, q, $J=7.5$ Hz), 2.74-4.30 (14H, m), 4.32-4.46 (1H, m), 4.47-4.56 (2H, m), 7.01-7.22 (12H, m), 7.50-7.75 (1H, m)

ESI-MS (m/e, $(C_{47}H_{65}N_4O_4)^+$ として): 749

実施例 19

(3R)-1-ヘプチル-1-メチル-3-(((3- ((2- ((3, 3, 3-トリフェニルプロパノイル)アミノ}アセチル)アミノ)プロパノイル)アミノ}メチル)ピペリジニウム ブロミドの製造

N-{2-(3-{ ((3R)-1-ヘプチル-3-ピペリジル)メチル}ア

ミノ-3-オキソプロピル) アミノ-2-オキソエチル} - 3, 3, 3-トリフェニルプロパンアミドを用い、実施例1と同様の方法を行うことにより、表題化合物を製造し、白色固体として得た。

【0200】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ ppm) : 0.80-2.60 (20H, m),
2.82-3.82 (17H, m), 6.62-6.88 (1H, m), 7.09-7.40 (16H, m), 7.85-7.99 (1H, m)

FAB-MS (m/e, $(\text{C}_{40}\text{H}_{55}\text{N}_4\text{O}_3)^+$ として) : 639

実施例20

(3R)-1-ヘプチル-1-メチル-3-({ (3-{ (2-{ (3, 3, 3-トリフェニルプロパノイル) (メチル) アミノ} アセチル) アミノ} プロパノイル) アミノ} メチル) ピペリジニウム ブロミドの製造

N-{2-(3-{ ((3R)-1-ヘプチル-3-ピペリジル) メチル} アミノ-3-オキソプロピル) アミノ-2-オキソエチル}-N-メチル-3, 3, 3-トリフェニルプロパンアミドを用い、実施例1と同様の方法にて表題化合物を製造し、白色固体として得た。

【0201】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ ppm) : 0.80-2.32 (20H, m),
2.45-4.05 (20H, m), 6.88-8.13 (17H, m)

FAB-MS (m/e, $(\text{C}_{41}\text{H}_{57}\text{N}_4\text{O}_3)^+$ として) : 653

実施例21

1-シクロオクチルメチル-1-エチル-3-({ (6-{ (3, 3, 3-トリフェニルプロパノイル) アミノ} ヘキサノイル) アミノ} メチル) ピペリジニウム ヨージドの製造

N-(6-{ (1-シクロオクチルメチル-3-ピペリジル) メチル} アミノ-6-オキソヘキシル)-3, 3, 3-トリフェニルプロパンアミド及びヨウ化エチルを用い、実施例3と同様の方法にて表題化合物を製造し、淡黄色固体として得た。

【0202】

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD , δ ppm) : 1.00-2.27 (31H, m),
2.78-2.97 (3H, m), 3.02-3.54 (9H, m), 3.60
(2H, s), 7.12-7.30 (15H, m)

FAB-MS (m/e , $(\text{C}_{44}\text{H}_{62}\text{N}_3\text{O}_2)^+$ として) : 664

実施例 22

(3S)-1-エチル-1-{(2S)-2-メチルブチル}-3-({(6-
-{(3,3,3-トリフェニルプロパノイル)アミノ}ヘキサノイル)アミノ
}メチル)ピペリジニウム ヨージドの製造

(工程1)

N-{6-({(3S)-1-{(2S)-2-メチルブチル}-3-ピペリ
ジル}メチル)アミノ-6-オキソヘキシル}-3,3,3-トリフェニルプロ
パンアミドの合成

(3S)-3-アミノメチル-1-(t -ブトキシカルボニル)ピペリジンと
ヨウ化(2S)-2-メチルブタンを用い、特願平11-209292と同様の
方法にて表題化合物を製造し、白色固体として得た。

【0203】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ ppm) : 0.86-0.92 (6H, m), 0.
.98-1.18 (6H, m), 1.37-1.73 (7H, m), 1.82-
2.00 (2H, m), 2.18 (2H, t, $J=7.4\text{ Hz}$), 2.20-2.
.28 (3H, m), 2.68-2.80 (2H, m), 2.91 (2H, dd
, $J=6.0, 12.5\text{ Hz}$), 3.09-3.28 (2H, m), 3.56 (
2H, s), 4.80-4.88 (1H, m), 5.78-5.88 (1H, m
, 7.17-7.32 (15H, m)

FAB-MS (m/e , $(\text{C}_{38}\text{H}_{51}\text{N}_3\text{O}_2+\text{H})^+$ として) : 582

(工程2)

(3S)-1-エチル-1-{(2S)-2-メチルブチル}-3-({(6-
-{(3,3,3-トリフェニルプロパノイル)アミノ}ヘキサノイル)アミノ
}メチル)ピペリジニウム ヨージドの合成

N-{6-({(3S)-1-{(2S)-2-メチルブチル}-3-ピペリ

ジル}メチル)アミノ-6-オキソヘキシル}-3,3,3-トリフェニルプロパンアミドを用い、実施例21と同様の方法を行うことにより、表題化合物を製造し、黄色油状物質として得た。

【0204】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ ppm) : 0.98 (3H, t, $J=7.4\text{ Hz}$), 1.01-1.78 (15H, m), 1.80-2.10 (3H, m), 2.27 (2H, t, $J=7.5\text{ Hz}$), 2.42-2.58 (1H, m), 2.89 (2H, dd, $J=5.9, 12.0\text{ Hz}$), 3.02-3.70 (10H, m), 3.56 (2H, s), 3.76-3.90 (1H, m), 5.03-5.12 (1H, m), 7.17-7.35 (15H, m), 7.50-7.60 (1H, m)

FAB-MS (m/e , $(\text{C}_{40}\text{H}_{56}\text{N}_3\text{O}_2)^+$ として) : 610

実施例 23

(3S)-1-エチル-1-((2S)-2-メチルブチル)-3-((6-((3,3,3-トリフェニルプロパミル)アミル)ヘキサノイル)アミノ)メチル)ピペリジニウム クロリドの製造

(工程1)

N-((6-((3S)-1-エチル-3-ピペリジル)メチル)アミノ-6-オキソヘキシル)-3,3,3-トリフェニルプロパンアミドの合成

(3S)-3-アミノメチル-1-(α -ブトキシカルボニル)ピペリジンとアセトアルデヒドを用い、特願平11-209292と同様の方法にて表題化合物を製造し、白色固体として得た。

【0205】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ ppm) : 0.90-1.16 (8H, m), 1.43-1.80 (7H, m), 1.90 (1H, t, $J=10.8\text{ Hz}$), 2.06 (2H, t, $J=7.4\text{ Hz}$), 2.38 (2H, q, $J=7.1\text{ Hz}$), 2.77-2.85 (2H, m), 2.86-2.96 (2H, m), 3.10-3.20 (2H, m), 3.56 (2H, s), 4.80-4.90 (1H, m), 5.62-5.72 (1H, m), 7.17-7.32 (15H, m)

FAB-MS (m/e, $(C_{35}H_{45}N_3O_2+H)^+$ として) : 540

(工程 2)

(3S)-1-エチル-1-{(2S)-2-メチルブチル}-3-({(6-
-{(3,3,3-トリフェニルプロパノイル)アミノ}ヘキサノイル)アミノ
}メチル)ピペリジニウム クロリドの合成

~~N-(6-({(3S)-1-エチル-3-ピペリジル)メチル)アミノ-6-
-オキソヘキシル)-3,3,3-トリフェニルプロパンアミド及びヨウ化(2
S)-2-メチルブタンを用い、実施例 2 と同様の方法にて表題化合物を製造し
、白色泡状物質として得た。~~

【0206】

1H -NMR (CDCl₃, δ ppm) : 0.86-1.73 (18H, m),
1.80-2.10 (3H, m), 2.20-2.37 (2H, m), 2.39
-2.56 (1H, m), 2.87-2.95 (2H, m), 3.08-3.7
0 (10H, m), 3.56 (2H, s), 3.87-4.05 (1H, m),
5.18-5.28 (1H, m), 7.14-7.38 (15H, m), 8.4
0-8.58 (1H, m)

FAB-MS (m/e, $(C_{40}H_{56}N_3O_2)^+$ として) : 610

実施例 24

(7R)-7-({(2R)-1-({(2S,4R)-4-ヒドロキシ
-1-(3,3,3-トリフェニルプロパノイル)-2-ピロリジニル}カルボ
ニル)-2-ピロリジニル}カルボニル)アミノ}メチル)-5-アゾニアスピ
ロ[4.5]デカン クロリドの製造

特開昭 62-215588 の方法に従った。(2R)-1-({(2S,4R)
-4-ヒドロキシ-1-(3,3,3-トリフェニルプロパノイル)ピロリジン
-2-イル}カルボニル-N-((3S)-3-ピペリジルメチル)ピロリジン
-2-カルボキサミド 41 mg、ジエチルアミン 0.014 ml 及び 1,4-ジ
ブromoブタン 0.032 ml を 0.6 ml のクロロホルムに溶解し、密閉して 6
日間放置した。反応液をクロロホルムで希釈した後、溶媒を減圧留去し、得られ
た残渣を超純水 0.6 ml / メタノール 0.1 ml 溶液とし、逆相中圧液体クロ

マトグラフィー [ODS-AQ 120-S50 (YMC社製)] 上に展開した。飽和食塩水 20 ml 水溶液を流した後、超純水 150 ml にて洗浄し、メタノール/水 = 1/1 より表題化合物を溶出することで精製と陰イオンの交換を行い、表題化合物 45 mg を白色固体として得た。

【0207】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ ppm) : 0.88 (2H, t, $J=6.8\text{ Hz}$), 0.98-1.18 (1H, m), 1.21-1.34 (3H, m), 1.65-2.38 (12H, m), 2.52-2.68 (1H, m), 2.98-3.17 (3H, m), 3.20-3.60 (5H, m), 3.56 (1H, d, $J=14.4\text{ Hz}$), 3.70 (1H, d, $J=14.4\text{ Hz}$), 3.79-3.95 (2H, m), 3.96-4.04 (1H, m), 4.37-4.41 (1H, m), 4.51-4.60 (2H, m), 7.17-7.39 (15H, m), 7.56 (1H, t, $J=6.0\text{ Hz}$)

FAB-MS (m/e , $(\text{C}_{41}\text{H}_{51}\text{N}_4\text{O}_4)^+$ として) : 663

実施例 25

(7R)-7-({ ({ (2R)-1-({ (2S, 4R)-4-ヒドロキシ-1-(3, 3, 3-トリフェニルプロパノイル)-2-ピロリジニル} カルボニル)-2-ピロリジニル} カルボニル) アミノ} メチル)-5-アゾニアスピロ [4. 5] デカ-2-エン クロリドの製造

M. A. Keegstra らの方法 [Syn. Commun., 21 巻, 721 頁-726 頁 (1991 年)] に従って合成した、1, 4-ジブromo-2-ブテンを用い、実施例 24 と同様の方法にて表題化合物を製造し、白色固体として得た。

【0208】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ ppm) : 0.80-2.80 (15H, m), 2.99-4.62 (16H, m), 5.80-6.00 (2H, m), 7.15-7.68 (16H, m)

ESI-MS (m/e , $(\text{C}_{41}\text{H}_{49}\text{N}_4\text{O}_4)^+$ として) : 661

実施例 26

(2R)-2-({(2R)-1-((2S,4R)-4-ヒドロキシ-1-(3,3,3-トリフェニルプロパノイル)-2-ピロリジニル)カルボニル}-2-ピロリジニル)カルボニル)アミノ}メチル)-6-アゾニアスピロ[5.5]ウンデカン クロリドの製造

1,5-ジブロモペンタンを用い、実施例24と同様の方法にて表題化合物を製造し、白色固体として得た。

【0209】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ ppm) : 0.88 (2H, t, $J=6.6\text{ Hz}$), 0.98-1.13 (1H, m), 1.20-1.36 (3H, m), 1.68-2.07 (10H, m), 2.08-2.32 (3H, m), 2.40-2.52 (1H, m), 2.80-2.95 (1H, m), 3.04-3.20 (2H, m), 3.22-3.80 (7H, m), 3.57 (1H, d, $J=15.3\text{ Hz}$), 3.68 (1H, d, $J=15.3\text{ Hz}$), 3.88-3.96 (1H, m), 4.07-4.16 (1H, m), 4.38-4.43 (1H, m), 4.56-4.68 (2H, m), 7.17-7.39 (15H, m), 7.64 (1H, t, $J=6.5\text{ Hz}$)

FAB-MS (m/e , $(\text{C}_{42}\text{H}_{53}\text{N}_4\text{O}_4)^+$ として) : 677

実施例 27

(2R)-2-({(2R)-1-((2S,4R)-4-ヒドロキシ-1-(3,3,3-トリフェニルプロパノイル)-2-ピロリジニル)カルボニル}-2-ピロリジニル)カルボニル)アミノ}メチル)-9,9-ジメチル-6-アゾニアスピロ[5.5]ウンデカン クロリドの製造

1,5-ジブロモ-3,3-ジメチルペンタンを用い、実施例24と同様の方法にて表題化合物を製造し、白色固体として得た。

【0210】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ ppm) : 0.80-2.33 (18H, m), 1.09 (3H, s), 1.24 (3H, s), 2.60-3.92 (12H, m), 3.52 (1H, d, $J=14.5\text{ Hz}$), 3.68 (1H, d, $J=14.5\text{ Hz}$), 4.26-4.56 (3H, m), 7.15-7.66 (16H

, m)

FAB-MS (m/e, (C₄₄H₅₇N₄O₄)⁺として) : 705

実施例28

(8R)-8-({ ({ (2R)-1-({ (2S, 4R)-4-ヒドロキシ-1-(3, 3, 3-トリフェニルプロパノイル)-2-ピロリジニル} カルボニル)-2-ピロリジニル} カルボニル) アミノ} メチル)-3-オキサ-6-アゾニアスピロ[5.5]ウンデカン クロリドの製造

2, 2'-ジクロロジエチルエーテルを用い、実施例24と同様の方法にて表題化合物を製造し、白色固体として得た。

【0211】

¹H-NMR (CDCl₃, δ ppm) : 0.80-2.78 (17H, m), 2.95-4.51 (18H, m), 7.12-7.78 (16H, m)

ESI-MS (m/e, (C₄₁H₅₁N₄O₅)⁺として) : 679

実施例29

(7R)-2, 3-エポキシ-7-({ ({ (2R)-1-({ (2S, 4R)-4-ヒドロキシ-1-(3, 3, 3-トリフェニルプロパノイル)-2-ピロリジニル} カルボニル)-2-ピロリジニル} カルボニル) アミノ} メチル)-5-アゾニアスピロ[4.5]デカン クロリドの製造

1, 4-ジブromo-2, 3-エポキシブタン(参考例参照)を用い、実施例24と同様の方法にて表題化合物を製造し、白色固体として得た。

【0212】

¹H-NMR (CDCl₃, δ ppm) : 0.80-2.50 (17H, m), 2.60-4.85 (16H, m), 7.10-7.45 (15H, m), 7.58-7.80 (1H, m)

ESI-MS (m/e, (C₄₁H₄₉N₄O₅)⁺として) : 677

実施例30

3-({ ({ (2R)-1-({ (2S, 4R)-4-ヒドロキシ-1-(3, 3, 3-トリフェニルプロパノイル)-2-ピロリジニル} カルボニル)-2-ピロリジニル} カルボニル) アミノ} メチル)-1, 1-ジメチルピロリジニル

ウム ブロミドの製造

(工程 1)

(2 R) - 1 - { (2 S, 4 R) - 4 - ヒドロキシ - 1 - (3, 3, 3 - トリフェニルプロパノイル) ピロリジン - 2 - イル } カルボニル - N - (3 - ピロリジルメチル) ピロリジン - 2 - カルボキサミドの合成

~~3 - アミノメチル - 1 - (tert - ブトキシカルボニル) ピロリジン [3 - ヒドロキシメチル - 1 - ベンジルピロリジン (特開平 4 - 1 1 2 8 6 8 記載) を用い、特開平 1 1 - 1 9 3 2 3 2 記載と同様の方法により合成] 及び (2 R) - 1 - { (2 S, 4 R) - 4 - (tert - ブトキシ) - 1 - (3, 3, 3 - トリフェニルプロパノイル) ピロリジン - 2 - イル } カルボニルピロリジン - 2 - カルボン酸を用いて特願平 1 1 - 2 0 9 2 9 2 と同様の方法にて表題化合物を製造した。~~

【0 2 1 3】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ ppm) : 0. 8 0 - 2. 3 4 (9 H, m), 2. 4 9 - 2. 6 4 (1 H, m), 2. 6 7 - 2. 8 1 (1 H, m), 2. 8 2 - 3. 2 9 (7 H, m), 3. 3 0 - 3. 4 2 (1 H, m), 3. 4 3 - 3. 6 5 (2 H, m), 3. 7 0 - 3. 9 0 (2 H, m), 4. 2 9 - 4. 4 3 (2 H, m), 4. 4 9 - 4. 6 1 (1 H, m), 7. 1 3 - 7. 5 7 (1 6 H, m)

ESI-MS (m/e , $(\text{C}_{36}\text{H}_{42}\text{N}_4\text{O}_4 + \text{H})^+$ として) : 5 9 5

(工程 2)

(2 R) - 1 - { (2 S, 4 R) - 4 - ヒドロキシ - 1 - (3, 3, 3 - トリフェニルプロパノイル) ピロリジン - 2 - イル } カルボニル - N - { (1 - メチル - 3 - ピロリジル) メチル } ピロリジン - 2 - カルボキサミドの合成

(2 R) - 1 - { (2 S, 4 R) - 4 - ヒドロキシ - 1 - (3, 3, 3 - トリフェニルプロパノイル) ピロリジン - 2 - イル } カルボニル - N - (3 - ピロリジルメチル) ピロリジン - 2 - カルボキサミド及び 3 7 % ホルムアルデヒド水溶液を用いて特願平 1 1 - 2 0 9 2 9 2 と同様の方法にて表題化合物を製造した。

【0 2 1 4】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ ppm) : 0. 8 3 - 2. 1 2 (9 H, m), 2. 2 0 - 2. 4 6 (3 H, m), 2. 3 1 (3 H, s), 2. 4 9 - 2. 8 3 (

4 H, m), 3.10-3.27 (1 H, m), 3.29-3.40 (1 H, m), 3.42 (1 H, d, J=14.5 Hz), 3.56-3.62 (1 H, m), 3.77-3.85 (1 H, m), 3.87 (1 H, d, J=14.5 Hz), 4.30-4.39 (2 H, m), 4.52-4.59 (1 H, m), 7.15-7.39 (16 H, m)

ESI-MS (m/e, (C₃₇H₄₄N₄O₄+H)⁺として): 609

(工程3)

3-({(2R)-1-((2S, 4R)-4-ヒドロキシ-1-(3, 3-トリフェニルプロパノイル)-2-ピロリジニル)カルボニル)-2-ピロリジニル)カルボニル)アミノ)メチル)-1, 1-ジメチルピロリジニウム ブロミドの合成

(2R)-1-((2S, 4R)-4-ヒドロキシ-1-(3, 3, 3-トリフェニルプロパノイル)ピロリジン-2-イル)カルボニル-N-((1-メチル-3-ピロリジニル)メチル)ピロリジン-2-カルボキサミドを用い、実施例3と同様の方法にて表題化合物を製造し、無色油状物質として得た。

【0215】

¹H-NMR (CDCl₃, δ ppm): 0.82-2.35 (9-H, m), 2.52-2.70 (1 H, m), 2.72-2.89 (1 H, m), 3.00-3.89 (18 H, m), 4.25-4.60 (2 H, m), 7.10-7.40 (15 H, m), 7.48-7.78 (1 H, m)

ESI-MS (m/e, (C₃₈H₄₇N₄O₄)⁺として): 623

参考例

1, 4-ジブロモ-2, 3-エポキシブタンの製造

1, 4-ジブロモ-2-ブテン 500 mg の 1 ml クロロホルム溶液に、氷冷下、メタクロロ過安息香酸 485 mg を加え、20 時間室温で攪拌した。更にメタクロロ過安息香酸 606 mg を加え、3 日間攪拌した後、炭酸水素ナトリウムとチオ硫酸ナトリウムの混合水溶液に注ぎ、クロロホルムで抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去することにより、表題化合物 512 mg を得た。

【 0 2 1 6 】

【発明の効果】

本発明の化合物は選択的ムスカリンM₃受容体拮抗作用を示すため、副作用が少なく安全で有効な、呼吸器系疾患、泌尿器系疾患又は消化器系疾患の処置剤として有用である。

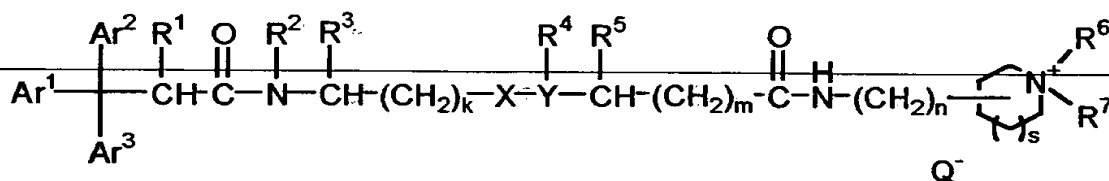
特許出願人 萬有製薬株式会社

【書類名】 要約書

【要約】

【構成】 本発明は、一般式 [I]

【化 1】



[I]

〔式中、 Ar^1 、 Ar^2 及び Ar^3 は置換基を有していてもよいフェニル基を； k は0又は1を； m 、 n 及び s は0、1又は2を； R^1 は水素原子、又は置換基を有していてもよい低級アルキル基を； R^2 、 R^3 、 R^4 及び R^5 は水素原子、若しくは置換基を有していてもよい低級アルキル基を意味するか、又は R^2 及び R^3 、若しくは R^4 及び R^5 が一緒になって、置換基を有していてもよい、トリメチレン基、プロペニレン基、テトラメチレン基若しくは2-ブテニレン基を； R^6 及び R^7 は炭素数1ないし10のアルキル基、低級アルケニル基、シクロアルキル基、シクロアルキル低級アルキル基、シクロアルケニル低級アルキル基又はアラルキル基を意味するか、又は R^6 及び R^7 が一緒になって、置換基を有していてもよい、トリメチレン基、テトラメチレン基、2-ブテニレン基、ペンタメチレン基、3-オキサペンタメチレン基若しくは2，3-エポキシテトラメチレン基を； X はカルボニル基又はメチレン基を； Y は窒素原子又はメチン基を； Q^- は陰イオンを意味する〕で表される化合物等に関する。

【効果】

本発明の化合物は選択的ムスカリン M_3 受容体拮抗作用を示すため、副作用が少なく安全で有効な、呼吸器系疾患、泌尿器系疾患又は消化器系疾患の処置剤として有用である。

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号

[000005072]

1. 変更年月日	1990年 8月 7日
[変更理由]	新規登録
住 所	東京都中央区日本橋本町2丁目2番3号
氏 名	萬有製薬株式会社

